



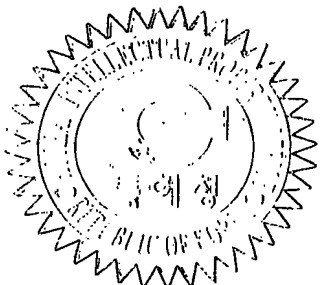
별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

출원 번호 : 10-2003-0059451
Application Number

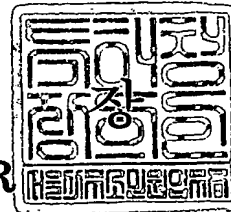
출원 년 월 일 : 2003년 08월 27일
Date of Application AUG 27, 2003

출원인 : 주식회사 엘지생명과학
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.



2004 년 08 월 24 일

특 허 청
COMMISSIONER



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0009
【제출일자】	2003.08.27
【발명의 명칭】	이소옥사졸린 구조를 갖는 캐스파제 저해제
【발명의 영문명칭】	Caspase inhibitors containing isoxazoline ring
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【발명자】	
【성명의 국문표기】	장혜경
【성명의 영문표기】	CHANG, Hye Kyung
【주민등록번호】	630405-2057719
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	오영수
【성명의 영문표기】	OH, Yeong Soo
【주민등록번호】	590116-1006442
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박철원
【성명의 영문표기】	PARK, Cheol Won
【주민등록번호】	720722-1047916

【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】
【성명의 국문표기】 장용진
【성명의 영문표기】 JANG,Yong-Jin
【주민등록번호】 710722-1011013
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】
【성명의 국문표기】 박태교
【성명의 영문표기】 PARK,Tae Kyo
【주민등록번호】 600212-1899313
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】
【성명의 국문표기】 김성섭
【성명의 영문표기】 KIM,Sungsub
【주민등록번호】 630407-1037910
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】
【성명의 국문표기】 김민정
【성명의 영문표기】 KIM,Min-Jung
【주민등록번호】 761122-2113611
【우편번호】 305-380
【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

박미정

【성명의 영문표기】

PARK, Mi jeong

【주민등록번호】

650103-2821417

【우편번호】

305-380

【주소】

대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

박정규

【성명의 영문표기】

PARK, Jung-Gyu

【주민등록번호】

701024-1069416

【우편번호】

305-380

【주소】

대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

박희동

【성명의 영문표기】

PARK, Hee Dong

【주민등록번호】

700601-1850915

【우편번호】

305-380

【주소】

대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

민경식

【성명의 영문표기】

MIN, Kyeongsik

【주민등록번호】

680315-1074326

【우편번호】

305-380

【주소】

대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원

【국적】

KR

【발명자】

【성명의 국문표기】

이태수

【성명의 영문표기】

LEE, Tae-Soo

【주민등록번호】

730706-1343819

【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이상균
【성명의 영문표기】	LEE, Sang Kyun
【주민등록번호】	600601-1010514
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김수현
【성명의 영문표기】	KIM, Soo-Hyeon
【주민등록번호】	650107-1348027
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	정희경
【성명의 영문표기】	JEONG, Hee Kyung
【주민등록번호】	660105-2350111
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	이선화
【성명의 영문표기】	LEE, Sun Hwa
【주민등록번호】	660328-2119815
【우편번호】	305-380
【주소】	대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
【국적】	KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 맵한주
 【성명의 영문표기】 MAENG, Han Joo
 【주민등록번호】 771001-1226325
 【우편번호】 305-380
 【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 김애리
 【성명의 영문표기】 KIM, Aer i
 【주민등록번호】 600327-2019517
 【우편번호】 305-380
 【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
 【국적】 KR

【발명자】

【성명의 국문표기】 박기숙
 【성명의 영문표기】 PARK, Ki Sook
 【주민등록번호】 700823-2580615
 【우편번호】 305-380
 【주소】 대전광역시 유성구 문지동 104-1 엘지생명과학 기술연구원
 【국적】 KR

【취지】

특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
최규팔 (인)

【수수료】

【기본출원료】	20 면	29,000 원
【가산출원료】	65 면	65,000 원
【우선권주장료】	0 건	0 원
【심사청구료】	0 항	0 원
【합계】	94,000 원	

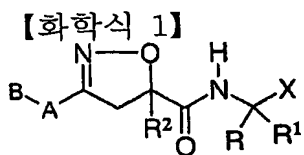
【첨부서류】

1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 캐스파제(Caspase) 저해제로서 사용되는 하기 화학식 1의 이소옥사졸린 유도체, 그의 제조방법, 및 이를 함유하는 소염 및 세포고사 방지용 치료제 조성물에 관한 것이다.



상기 식에서

A, B, R, R¹, R² 및 X는 명세서에 정의한 바와 같다.

【명세서】

【발명의 명칭】

이소옥사졸린 구조를 갖는 캐스파제 저해제 {Caspase inhibitors containing isoxazoline ring}

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- > 본 발명은 캐스파제(Caspase)-1[인터루킨-1 β -컨버팅 효소(interleukin-1 β converting enzyme, ICE) 및 캐스파제-3[아포파인/CPP-32]을 포함한 각종 캐스파제의 저해제로서 사용되는 이소옥사졸린 유도체, 그의 제조방법, 및 이를 함유하는 소염 및 세포고사 방지용 치료제 조성물에 관한 것이다.
- > Caspase는 최근 10여년간에 발견된 새로운 종류의 enzyme으로 현재까지 14종 정도가 알려져 있고 $\alpha_2\beta_2$ 형태의 테트라머 형태로 존재하는 시스테인 프로테아제(cysteine protease)이다. 그 중 하나인 caspase-1(ICE)는 사이토카인 (cytokines)의 한 종류로 생물학적으로 비활성인 프로 인터루킨 1 β (prointerleukin-1 β)를 활성화된 인터루킨-1 β (interleukin-1 β)로 변환시키는데 관여하는 효소이다. 인터루킨-1은 인터루킨-1 α (interleukin-1 α)와 인터루킨-1 β (interleukin-1 β)로 이루어져 있으며, 두 종류 모두 단핵세포(monocytes)에서 31KDa의 전구물 질형태로 합성되어, 그 중 프로인터루킨-1 β 만이 ICE 에 의해 활성화된다. Caspase-1에 의해 가수분해 되는 위치는 Asp²⁷-Gly²⁸과 Asp¹¹⁶-Ala¹¹⁷인데 후자의 위치만 가수분해 되면 인터루

킨-1 β 가 얻어진다. 인터루킨-1 β 는 염증(inflammation)을 일으키는데 중요한 매개체로 작용하는 것으로 알려져 있다(1,3). caspase-1은 1989년에 처음으로 발견되었고, 1994년에 두 그룹에서 독립적으로 3차원적인 구조가 X-ray 결정구조학적 방법으로 밝혀졌다.

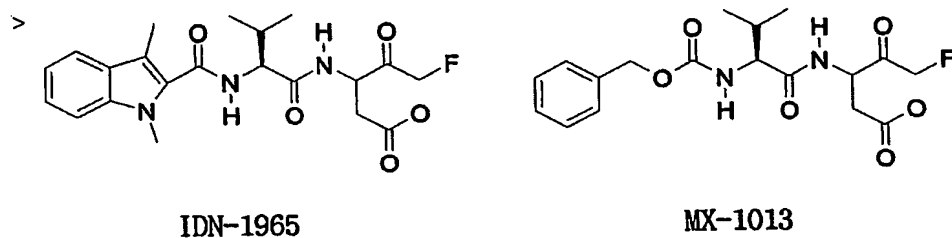
caspase-3(CPP-32)는 그 메커니즘이나 작용 방법, 역할이 많이 연구되고 있으며, 3차원적인 구조는 1996년에 밝혀졌다(2). procaspase-3로부터 활성화된 caspase-3 (apopain)가 가수분해하는 위치는 (P4)Asp-X-X-Asp(P1) 모티프이며 알려진 기질로는 폴리(ADP-리보오스) 폴리머라제, U1 70,000 Mr small nuclear ribonucleoprotein 및 460,000 Mr의 DNA-의존성 프로테인 키나아제의 촉매적 서브유닛 등이 있다. Caspase-7의 X-ray 구조는 caspase-3와 유사한 점이 많은 것으로 밝혀졌다.(4)

> caspase-8과 9은 caspase-3,6,7의 upstream에 존재하며 이 caspase들은 모두 세포자살현상 cascade에 관여하는 것으로 알려져 있다. caspase-8의 X-ray 구조는 1999년에 밝혀졌으며(5), 특히 저해제를 투여함으로써 세포자살 현상과 관련된 질병들을 치료하는데 유용하게 사용할 수 있다.

> caspase 저해제란 caspase의 활동을 방해함(inhibition)으로서 caspase의

작용으로 인하여 유발되는 염증이나 세포자살현상(apoptosis)등을 컨트롤할 수 있는 화합물을 말한다. 이들을 투여하여 증상을 없애거나, 완화시킬 수 있는 질병으로는 다음과 같이 여러 가지가 있다: 류마티스성 관절염(rheumatoid arthritis), 염증성 장 질환(inflammatory bowel disease), 이식편대숙주질환(Graft vs. host disease), 패혈증(sepsis), 골관절염(Osteoarthritis), 골다공증(Osteoporosis), 급성 및 만성 골수백혈병(acute and chronic myelogenous leukemia), 뇌막염(meningitis), 난관염(salpingitis), 패혈성 쇼크(septic shock), cholangitis(담도염), 대장염(colitis), 뇌염(encephalitis), 심내막염(endocarditis), 사구체신염(glomerulonephritis), 간염(hepatitis), 심근염(myocarditis), 췌장염(pancreatitis), 타입 I 당뇨병(Type I diabetes mellitus), 다발성 경화증(Multiple sclerosis), 알츠하이머병(Alzheimer's disease), 파킨슨씨병(Parkinson's disease) (6)

> 현재까지 알려진 Caspase 저해제 중에서 많이 알려진 비가역적 저해제는 다음과 같다.



> 이 저해제들은 공통적으로 효소를 비가역적으로 비활성화하여 세포 자살 현상을 억제하는 기전을 갖고 있다(irreversible, broad-spectrum inhibitor). 비가역적인 저해제와 가역적인 저해제의 효능을 비교하면 비가역적 저해제가 훨씬 더 효과적인 억제 효과를 보여준다고 보고되어 있다(7). IDUN 사의 IDN-1965 와 Maxim사의 MX-1013 모두 간손상 관련 세포사 현상모델에서 효능을 보고하였다(8, 9). 이 화합물들은 현재 전임상 연구단계에 있다. 구조가 아직 발표되지 않은 비가역적 저해제인 IDN-6556은 임상 2상 단계에서 간손상 억제제로 진행 중이다.

참고문헌:

- (1) *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, 2nd ed., ed by Gallin, Goldstein and Snyderman. Raven Press Ltd., New York. 1992, pp211-232; *Blood*, 1996, 87(6), 2095-2147.
- (2) Wilson, K. P. et al, *Nature*, 1994, 370. 270; Walker, N. P. C. et al. *Cell*, 1994, 78, 343; *Nature Structural Biology*, 1996, 3(7), 619.
- (3) Thornberry, N. A. et al, *Nature*, 1992, 356. 768; *Nature Biotechnology*, 1996, 14, 297; *Protein Science*, 1995, 4, 3; *Nature*, 1995, 376(July 6), 37; *Protein Science*, 1995, 4, 2149.
- > (4) Wei, Y. et al, *Chemistry and Biology*, 2000, 7, 423.
- > (5) Blanchard H. et al, *Structure*, 1999, 7, 1125; Blanchard H. et al, *J. of Mol. Biol.*, 2000, 302, 9.
- > (6) Caspase 관련 질환 논문
- > 치매 (Dementia) : Arch Neurol 2003 Mar;60(3):369-76, Caspase gene expression in the brain as a function of the clinical progression of Alzheimer disease. Pompl PN, Yemul S, Xiang Z, Ho L, Haroutunian V, Purohit D, Mohs R, Pasinetti GM.
- > 뇌졸중(Cerebral stroke) : Proc Natl Acad Sci U S A 2002 Nov 12;99(23):15188-93, Caspase activation and neuroprotection in caspase-3- deficient mice after in vivo cerebral ischemia and in vitro oxygen glucose deprivation. Le DA, Wu Y, Huang Z, Matsushita K, Plesnila N, Augustinack JC, Hyman BT, Yuan J, Kuida K, Flavell RA, Moskowitz MA.

- > Brain impairment due to AIDS : J Neurosci 2002 May 15;22(10):4015-24, Caspase cascades in human immunodeficiency virus-associated neurodegeneration. Garden GA, Budd SL, Tsai E, Hanson L, Kaul M, D'Emilia DM, Friedlander RM, Yuan J, Masliah E, Lipton SA.
- > Diabetes : Diabetes 2002 Jun;51(6):1938-48, Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ.
- > Gastric ulcer : J Physiol Pharmacol 1998 Dec;49(4):489-500, Role of basic fibroblast growth factor in the suppression of apoptotic caspase-3 during chronic gastric ulcer healing. Slomiany BL, Piotrowski J, Slomiany A.
- > Cerebral injure by hepatitis : J Viral Hepat 2003 Mar;10(2):81-6, Cerebral dysfunction in chronic hepatitis C infection. Forton DM, Taylor-Robinson SD, Thomas HC.
- > Fulminant hepatic failure : Gastroenterology 2000 Aug;119(2):446-60, Tumor necrosis factor alpha in the pathogenesis of human and murine fulminant hepatic failure. Streetz K, Leifeld L, Grundmann D, Ramakers J, Eckert K, Spengler U, Brenner D, Manns M, Trautwein C.
- 3> Sepsis : Nat Immunol 2000 Dec;1(6):496-501, Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte. Hotchkiss RS, Chang KC, Swanson PE, Tinsley KW, Hui JJ, Klender P, Xanthoudakis S, Roy S, Black C, Grimm E, Aspiotis R, Han Y, Nicholson DW, Karl IE.

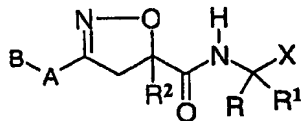
- > Organ transplantation rejection : Xenotransplantation 2001 May; 8(2):115-24, In vitro prevention of cell-mediated xeno-graft rejection via the Fas/FasL-pathway in CrmA-transduced porcine kidney cells. Fujino M, Li XK, Suda T, Hashimoto M, Okabe K, Yaginuma H, Mikoshiba K, Guo L, Okuyama T, Enosawa S, Amemiya H, Amano T, Suzuki S.
- > Rheumatic arthritis : Prog Med Chem 2002;39:1-72, Caspase inhibitors as anti-inflammatory and antiapoptotic agents. Graczyk PP.
- > Ischemic cardiac diseases : Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002 Sep;283(3):H990-5, Hypoxia-induced cleavage of caspase-3 and DFF45/ICAD in human failed cardiomyocytes. Todor A, Sharov VG, Tanhehco EJ, Silverman N, Bernabei A, Sabbah HN.
- > Anti-inflammation : J Immunol 2003 Mar 15;170(6):3386-91, A broad-spectrum caspase inhibitor attenuates allergic airway inflammation in murine asthma model. Iwata A, Nishio K, Winn RK, Chi EY, Henderson WR Jr, Harlan JM.
- > (7) Wu J. et al, *Methods: A Companion to Methods in Enzymology*, 1999, 17, 320.
- > (8) Hoglen N. C. et al, *J. of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001, 297, 811.
- > (9) Jaeschke H. et al, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2000, 169, 77.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- 1> 이에 본 발명자들은 캐스파제에 대한 효과적인 저해제로 사용될 수 있는 화합물로서 새로운 화학구조와 함께 유사한 효소들에 대한 높은 선택성을 갖는 화합물을 새로 디자인하여 합

성한 후, 캐스파제에 대한 결합능력 및 저해능을 측정하였다. 그 결과, 하기 화학식 1의 화합물이 본 발명의 소기 목적에 부합됨을 발견하고 본 발명을 완성하게 되었다.

· [화학식 1]



· 상기 식에서

· A, B, R, R¹, R² 및 X는 하기 정의한 바와 같다.

· 따라서 본 발명은 캐스파제에 대한 저해제로서 유용한 화학식 1의 신규한 이소옥사졸린 유도체를 제공함을 목적으로 한다.

· 본 발명은 또한, 화학식 1의 화합물을 제조하는 신규한 방법을 제공함을 목적으로 한다.

· 본 발명은 또한, 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물을 함유함을 특징으로 하는 캐스파제 저해제 조성물, 구체적으로는 소염 및 세포고사 방지용 치료제 조성물을 제공함을 목적으로 한다.

【발명의 구성 및 작용】

· 본 발명을 설명하기에 앞서 다음의 몇가지 중요한 용어부터 정의하기로 한다.

· a) 단순알킬체인 (Simple Alkyl Chain, 약칭이 필요할 경우는 SAC로 나타낸다): 탄소수 1 내지 8개로 구성된 탄화수소로서, 직쇄(linear isomeric form) 또는 분지형(branched isomeric form)을 포함한다.

b) 단순사이클로알킬체인 (Simple CycloAlkyl Chain, 약칭이 필요할 경우는 SCAC로 나타낸다): 탄소수 3 내지 10개로 구성된 고리형 화합물이다.

c) 아릴그룹 (Aryl group, 약칭하여 Ar로 나타낸다): 아릴그룹은 아로메틱 그룹과 헤테로아로메틱 그룹을 모두 포함한다. 아로메틱 그룹은 단순 또는 융합 고리형이며 고리는 5~15각형으로 이루어져 있는 불포화 탄화수소이다. 한 개 또는 그 이상의 수소가 다음에서 선택된 그룹으로 치환될 수 있다: 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), 시아노(cyano), 할로(halo), 하이드록시(hydroxy), 니트로(nitro), 티올(thiol), 알킬(alkyl), 사이클로알킬(cycloalkyl), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 술폭시(sulfoxy), 구아니도(guanido) 그룹. 상기 헤테로아로메틱 그룹은 산소, 황 및 질소로 구성된 그룹에서 선택된 1~5개의 헤테로 원자(heteroatom)를 가진 아로메틱 그룹이다. 역시 한 개 또는 그 이상의 수소가 다음에서 선택된 그룹으로 치환될 수 있다: 아실(acyl), 아미노(amino), 카보알콕시(carboalkoxy), 카복시(carboxy), 카복시아미노(carboxyamino), 시아노(cyano), 할로(halo), 하이드록시(hydroxy), 니트로(nitro), 티올(thiol), 알킬(alkyl), 사이클로알킬(cycloalkyl), 알콕시(alkoxy), 아릴옥시(aryloxy), 술폭시(sulfoxy), 구아니도(guanido) 그룹.

> 아릴 그룹의 예로는 페닐(phenyl), 1-나프틸(1-naphtyl), 2-나프틸(2-naphtyl), 피리딘(pyridinyl), 피리미디닐(pyrimidinyl), 퀴놀리닐(quinolinyl), 벤조티에닐(benzothienyl), 인돌릴(indolyl), 피라지닐(pyrazinyl), 이소인돌릴(isoindolyl), 이소퀴놀릴(isoquinolyl), 퀴나졸리닐(quinazolinyl), 퀴녹살리닐(quinoxaliny), 프탈라지닐(phthalazinyl), 이미다졸리닐(imidazoliny), 이속사졸릴(isoxazolyl), 피라졸릴(pyrazolyl), 옥사졸릴(oxazolyl), 티아졸릴(thiazolyl), 인돌리지닐(indoliziny), 인다졸릴(indazolyl), 벤조티아졸릴

(benzothiazolyl), 벤즈이미다졸릴(benzimidazolyl), 벤조푸라닐(benzofuranyl), 티에닐(thienyl), 피롤릴(pyrrolyl), 옥사디아졸릴(oxadiazolyl), 티아디아졸릴(thiadiazolyl), 트리아졸릴(triazolyl), 테트라졸릴(tetrazolyl), 옥사졸로피리디닐(oxazolopyridinyl), 이미다조피리디닐(imidazopyridinyl), 이소티아졸릴(isothiazolyl), 시놀리닐(cinnolinyl), 카바졸릴(carbazolyl), 이소크로마닐(isochromanyl), 크로마닐(chromanyl), 테트라하이드로이소퀴놀리닐(tetrahydroisoquinolinyl), 이소인돌리닐(isoindolinyl), 이소벤조테트라하이드로푸라닐(isobenzotetrahydrofuranlyl), 이소벤조테트라하이드로티에닐(isobenzotetrahydrothienyl), 이소벤조티에닐(isobenzothienyl), 벤조옥사졸릴(benzoxazolyl), 피리도피리디닐(pyridopyridinyl), 벤조테트라하이드로푸라닐(benzotetrahydrofuranlyl), 벤조테트라하이드로티에닐(benzotetrahydrothienyl), 푸리닐(purinyl), 벤조디옥솔릴(benzodioxolyl), 트리아지닐(triazinyl), 페녹사지닐(phenoxazinyl), 페노티아지닐(phenothiazinyl), 프테리디닐(pteridinyl), 벤조티아졸릴(benzothiazolyl), 이미다조피리디닐(imidazopyridinyl), 이미다조티아졸릴(imidazothiazolyl), 디하이드로벤즈이속사지닐(dihydrobenzisoxazinyl), 벤즈이속사지닐(benzisoxazinyl), 벤조옥사지닐(benzoxazinyl), 디하이드로벤즈이소티오피라닐(dihydrobenziso thiopyranyl), 벤조피라닐(benzopyranyl), 벤조티오피라닐(benzothiopyranyl), 쿠마리닐(coumarinyl), 이소쿠마리닐(isocoumarinyl), 크로모닐(chromonyl), 크로마노닐(chromanonyl), 피리딜-N-oxide(pyridinyl-N-oxide), 테트라하이드로퀴놀리닐-N-oxide(tetrahydroquinolinyl-N-oxide), 디하이드로퀴놀리

닐(dihydroquinolinyl), 디하이드로퀴놀리노닐(dihydroquinolinonyl), 디하이드로이소퀴놀리노닐(dihydroisoquinolinonyl), 디하이드로쿠마리닐 (dihydrocoumarinyl), 디하이드로이소쿠마리닐(dihydroisocoumarinyl), 이소인돌리노닐(isoindolinonyl), 벤조디옥사닐(benzodioxanyl), 벤조옥사졸리노닐 (benzoxazolinonyl), 피롤릴-N-옥사이드(pyrrolyl-N-oxide), 피리미디닐-N-옥사이드(pyrimidinyl-N-oxide), 피라지닐-N-옥사이드(pyrazinyl-N-oxide), 퀴놀리닐-N-옥사이드(quinolinyl-N-oxide), 인돌릴-N-옥사이드(indolyl-N-oxide), 인돌리닐-N-옥사이드(indolinyl-N-oxide), 이소퀴놀릴-N-옥사이드(isoquinolyl-N-oxide), 퀴나졸리닐-N-옥사이드(qunazolinyl-N-oxide), 퀴녹살리닐-N-옥사이드(quinoxaliny-N-oxide), 프탈라지닐-N-옥사이드(phthalazinyl-N-oxide, 이미다졸리닐-N-옥사이드 (imidazolinyl-N-oxide), 이소옥사졸릴-N-옥사이드(isoxazolyl-N-oxide), 옥사졸릴 -N-옥사이드(oxazolyl-N-oxide), 티아졸릴-N-옥사이드(thiazolyl-N-oxide), 인돌리지닐-N-옥사이드(indoliziny-N-oxide), 인다졸릴-N-옥사이드(indazolyl-N-oxide), 벤조티아졸릴-N-옥사이드(benzothiazolyl-N-oxide), 벤즈이미다졸릴-N-옥사이드 (benzimidazolyl-N-oxide), 피롤릴-N-옥사이드(pyrrolyl-N-oxide), 옥사디아졸릴-N-옥사이드(oxadiazolyl-N-oxide), 티아디아졸릴-N-옥사이드(thiadiazolyl-N-oxide), 트리아졸릴-N-옥사이드(triazolyl-N-oxide), 테트라졸릴-N-옥사이드 (tetrazolyl-N-oxide) 등을 들 수 있다.

- 4> d) 아릴로 치환된 단순알킬체인 (약칭 : -SAC-Ar): 위에서 언급한 아릴그룹으로 치환된 탄소수 1 내지 8의 직쇄 또는 분지형 알킬 그룹을 나타낸다.
- 5> e) 천연 아미노산은 다음과 같은 아미노산을 포함한다 : 글라이신(Glycine), 알라닌(Alanine), 발린(Valine), 루이신(Leucine), 이소루이신(Isoleucine), 세린(Serine), 트레오닌(Threonine), 시스테인(Cysteine), 메티오닌(Methionine), 프롤린(Proline), 아스파르트산

(Aspartic acid), 아스파라진(Asparagine), 글루탐산 (Glutamic acid), 글루타민(Glutamine), 라이신(Lysine), 알지닌(Arginine), 히스티딘(Histidine), 페닐알라닌(Phenylalanine), 타이로신(Tyrosine), 트립토판 (Tryptophan).

f) 단순 에스테르의 보호기는 탄소수 1 내지 8개로 구성된 탄화수소로서, 직쇄(linear isomeric form) 또는 분지형(branched isomeric form)으로 이루어진 경우도 포함한다.

또한, 본 명세서에서 자주 등장하는 용어를 다음과 같이 약칭한다.

- > N-클로로석신이미드(N-chlorosuccinimide) : NCS
- > N-메틸모폴린(N-methylmorpholine) : NMM
- > O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트
[O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluoro- phosphate] : HATU
- > N,N-디메틸포름아미드(N,N-dimethyl formamide) : DMF
- > 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드{1-(3-dimethylaminopropyl)-
3-ethylcarbodiimide}: EDC
- > 1-하이드록시벤조트리아졸 수화물(1-hydroxybenzotriazole hydrate) : HOBT
- > 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid) : TFA
- > t-부톡시카보닐(t-butoxycarbonyl) : Boc
- > 벤질옥시카보닐(benzyloxycarbonyl) : Cbz
- > 메틸(methyl) : Me
- > 에틸(ethyl) : Et
- > 당량(equivalent) : Eq

상기 화학식 1의 화합물에 포함된 치환기의 구체적인 정의는 다음과 같다.

I) R 은 H, 단순알킬체인(-SAC), 단순사이클로알킬체인(-SCAC), 아릴 그룹(-Ar), 또는 아릴로 치환된 단순알킬체인(-SAC-Ar)을 나타낸다.

II) R¹ 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar을 나타내거나, 모든 천연아미노산의 곁가지(side chain residue)를 나타낸다. R¹으로 인하여 인접 위치가 스테레오센터가 되는 경우 두 가지 경우의 입체 화합물이 모두 포함되며, 두 가지형의 화합물이 공존하는 경우(디아스테레오머릭 혼합물을 말함)도 포함된다. R¹이 카복실산 그룹을 포함하는 아미노산의 곁가지(side chain residue)인 경우에는 에스테르 형태로 보호기가 붙어있는 경우[-CO₂R³ (여기서 R³는 -SAC)], 술폰아미드로 치환된 경우[-CONHSO₂R⁴ (여기서 R⁴는 -SAC)], 및 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재하는 경우를 포함한다. R¹이 염기를 포함하는 아미노산의 곁가지(side chain residue)인 경우에는 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재할 수도 있다.

> III) R²는 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar을 나타내거나, 모든 천연아미노산의 곁가지(side chain residue)를 나타낸다. R²로 인하여 인접 위치가 스테레오센터가 되는 경우 두 가지 경우의 입체 화합물이 모두 포함되며, 두 가지형의 화합물이 공존하는 경우(디아스테레오머릭 혼합물을 말함)도 포함된다. R²가 카복실산 그룹을 포함하는 아미노산의 곁가지(side chain residue)인 경우에는 에스테르 형태로 보호기가 붙어있는 경우[-CO₂R⁵ (여기서 R⁵는 -SAC)], 술폰아미드로 치환된 경우[-CONHSO₂R⁶ (여기서 R⁶은 -SAC)], 및 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재하는 경우를 포함한다. R²가 염기를 포함하는 아미노산의 곁가지(side chain residue)인 경우에는 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재할 수도 있다.

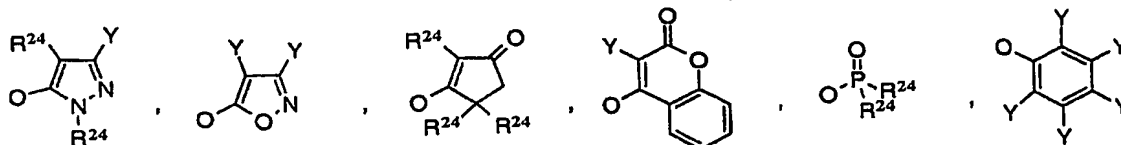
R_2 는 또한 H, $-(CH_2)_nOR^7$ (여기서 R^7 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이고; $n = 1, 2$), 또는 $-(CH_2)_nOC(=O)R^8$ (여기서 R^8 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이고; $n = 1, 2$)일 수 있다.

IV) A는 $-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$), $-O-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$), 또는 $-NR^9-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$) (여기서 R^9 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이다)을 나타낸다.

V) B는 H, -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar을 나타낸다.

VI) R 및 R^1 은 이들이 부착된 탄소원자와 함께 연결되어 고리형 그룹을 형성할 수 있으며, 이 경우 $-R-R^1-$ 은 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$, 또는 $-(CH_2)_n-NR^{10}-(CH_2)_m-$ [$n+m < 9$, R^{10} 은 -SAC, -SCAC, -Ar, -SAC-Ar, $-C(=O)-SAC$, $-C(=O)-SCAC$, $-C(=O)-Ar$, 또는 $-C(=O)-SAC-Ar$ 이다]을 나타낸다.

VII) X는 $-C(=O)CH_2OR^{11}$ [여기서 R^{11} 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이다], $-C(=O)CH_2OC(=O)R^{12}$ [여기서 R^{12} 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이다], $-CH=CH-CO_2R^{13}$ [여기서 R^{13} 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이다], $-CH=CH-SO_2R^{14}$ [여기서 R^{14} 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이다], 또는 $-COCH_2-W$ 를 나타내며, 여기에서 W는 $-N_2$, -F, -Cl, -Br, -I, $-NR^{15}R^{16}$ [여기서 R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이거나, 함께 결합하여 3 내지 6원 포화 또는 불포화 사이클릭 그룹을 형성할 수 있다], $-SR^{17}$ [여기서 R^{17} 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar이다], 또는 하기 구조식을 나타낼 수 있다.



상기 식에서

Y는 H, -OH, $-OR^{18}$ ($R^{18} = -SAC, -SCAC$), $-C(=O)R^{19}$ ($R^{19} = -H, -SAC, -SCAC$), -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NC, $-N_3$, $-CO_2H$, CF_3 , $-CO_2R^{20}$ ($R^{20} = -SAC, -SCAC$), $-C(=O)NHR^{21}$ ($R^{21} = -SAC, -SCAC$), 또는 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ (R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar 이다)를 나타내고,

- > R^{24} 은 H 또는 -SAC를 나타낸다.
- > 상기 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물중에서도 바람직한 화합물은
 - > I) R 은 H를 나타내고,
 - > II) R^1 은 $-CH_2COOH$, $-CH_2COOR^3$ ($R^3 = SAC$), 또는 $-CH_2CONHSO_2R^4$ ($R^4 = SAC$)를 나타내며,
 - > III) R^2 는 H, -SAC, -Ar, 또는 $-(CH_2)_nOR^7$ ($R^7 = -SAC, -SCAC, -Ar$, 또는 -SAC-Ar이고, $n = 1$ 또는 2이다)을 나타내고,
 - > IV) A 는 $-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$) 또는 $-O-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$)을 나타내며,
 - > V) B 는 H, -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar을 나타내고,
 - > VII) X 는 $-COCH_2N_2$, $-COCH_2F$, $-COCH_2Cl$, $-COCH_2Br$, $-COCH_2I$, $-COCH_2OAr$, $-COCH_2OCOAr$ 또는 $-COCH_2SR^{17}$ [여기서 R^{17} 은 -SAC, -SCAC, -Ar 또는 -SAC-Ar이다]을 나타내는 화합물이다.
- > 보다 특히 바람직한 화합물은
 - > (1) (3S)-5-[(2,6-디클로로벤조일)옥시]-3-([5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소펜타노산(Iaa);
 - > (2) (3S)-3-([5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-페녹시펜타노산(Ibb);

- (3) (3S)-3-([5-에틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Icc);
- (4) (3S)-3-([5-에틸-3-(1-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Idd);
- (5) (3S)-3-([5-에틸-3-(2-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Iee);
- (6) (3S)-3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Iff);
- (7) 3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Igg);
- (8) 에틸 3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트(Ihh);
- (9) 5-플루오로-3-([5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소펜타노산(Iii);
- (10) 3-([5-에틸-3-(4-퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Ijj);
- (11) 3-([3-(벤조티오펜-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Ikk);

(12) (3S)-3-([3-(1,3-디메틸-1H-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(I11);

(13) 3-([3-(1,3-디메틸-1H-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Imm);

(14) (3S)-3-([5-에틸-3-(1-나프틸메틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Inn);

(15) (3S)-5-[(2,6-디클로로벤조일)옥시]-3-([5-에틸-3-[2-(1-나프틸)에틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노]-4-옥소펜타노산(Ioo);

(16) (3S)-3-([5-에틸-3-[(1-나프틸옥시)메틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노]-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Ipp);

(17) (3S)-3-[(3-[(4-클로로-1-나프틸)옥시]메틸)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐]아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Iqq);

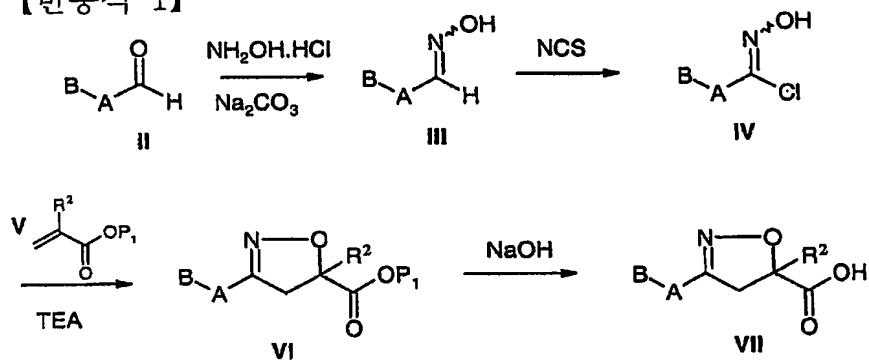
(18) (3S,4E)-6-에톡시-3-([(5R)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-6-옥소-4-헥세노산(Irr); 또는

(19) (3S,4E)-3-([(5R)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-(메틸술포닐)-4-펜테노산(Iss)이다.

본 발명은 또한, 캐스파제 억제효능을 나타내는 상기 화학식 1의 신규한 이소옥사졸린 유도체를 제조하는 방법을 제공하며, 이는 하기 반응식 1 내지 4에 나타내었다. 그러나, 하기 반응식에 설명된 방법은 가장 일반적으로 본 발명에서 사용된 방법만을 나타낸 것일 뿐 단위조

작의 순서는 얼마든지 변경될 수 있으므로 아래에서 설명하는 방법에만 국한되는 것은 아니다.

· 【반응식 1】



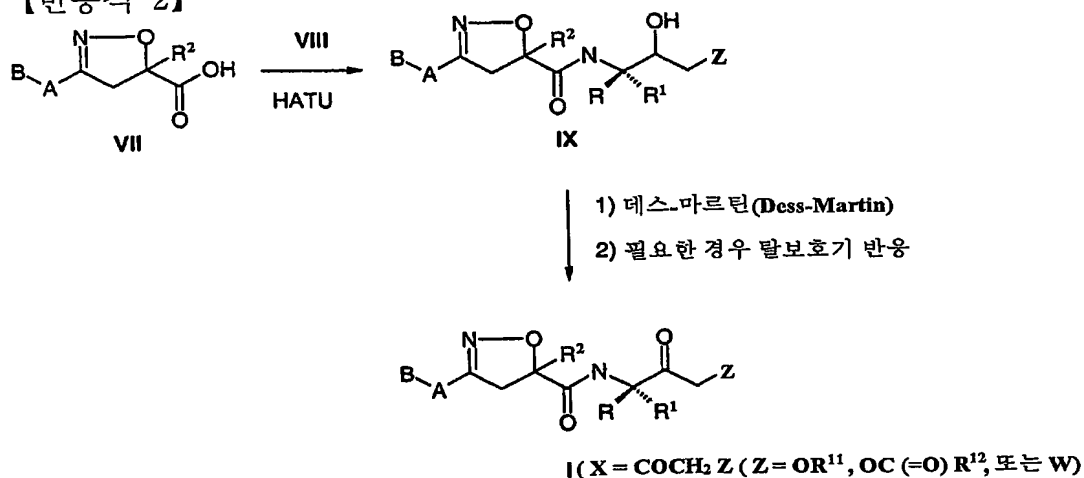
- > VI a) A = none, B = 페닐, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{P}_1 = \text{Me}$
- > b) A = none, B = 페닐, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > c) A = none, B = 1-나프틸, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > d) A = none, B = 2-나프틸, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > e) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > f) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $\text{R}^2 = \text{i-Pr}$, $\text{P}_1 = \text{Me}$
- > g) A = none, B = 4-이소퀴놀리닐, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > h) A = none, B = 2-벤조티오펜, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > i) A = none, B = 2-(1,3-디메틸인돌), $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > j) A = $-\text{CH}_2-$, B = 1-나프틸, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$
- > k) A = $-(\text{CH}_2)_2-$, B = 1-나프틸, $\text{R}^2 = \text{Et}$, $\text{P}_1 = \text{Et}$

l) A = $-OCH_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = Et$, $P_1 = Et$

m) A = $-OCH_2-$, B = 1-(4-클로로나프틸), $R^2 = Et$, $P_1 = Et$

상기 반응식 1에서, 알데히드 유도체(II)를 알콜-물의 혼합용액에서 하이드록실아민-하이드로클로라이드 및 탄산나트륨과 함께 반응시키면 옥심 유도체(III) (*syn* 및 *anti* 옥심의 혼합물)이 얻어진다. 얻어진 옥심유도체(III)를 디메틸포름아미드 용액에서 NCS(N-chlorosuccinimide)로 처리하여 하이드록사모일클로라이드 (hydroxamoyl chloride) 유도체(IV)를 합성한다. 얻어진 하이드록사모일클로라이드 유도체(IV)를 아크릴레이트 유도체(V)와 반응시켜 이소옥사졸린 유도체(VI)을 얻고, 필요에 따라 이를 가수분해하여 보호기가 제거된 이소옥사졸린 유도체(VII)를 얻을 수 있다. 경우에 따라서는 옥심 유도체(III), 아크릴레이트 유도체(V) 및 NaOCl을 사용하여 반응용기내에서(*in situ*) 직접 이소옥사졸린 유도체(VI)을 얻기도 한다(제조예 16, 17 참조).

> 【반응식 2】



> 공통적으로 R = H,

> I a) A = none, B = 페닐, $R^2 = Me$, $R^1 = CH_2COO-t-Bu$, Z = $OCO-Ph(2,6-디클로로)$

- 9> b) A = none, B = 페닐, $R^2 = \text{Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh
- 0> c) A = none, B = 페닐, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- 1> d) A = none, B = 1-나프틸, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- 2> e) A = none, B = 2-나프틸, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- 3> f) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- 4> g) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = F
- 5> h) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = \text{i-Pr}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = F
- 3> i) A = none, B = 4-이소퀴놀리닐, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = F
- 7> j) A = none, B = 2-벤조티오펜, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = F
- 3> k) A = none, B = 2-(1,3-디메틸인돌), $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- 3> l) A = none, B = 2-(1,3-디메틸인돌), $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = F
- 2> m) A = $-\text{CH}_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- 1> n) A = $-(\text{CH}_2)_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OCO-Ph (2,6-디클로로)
- 2> o) A = $-\text{OCH}_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = \text{Et}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)

- p) A = $-OCH_2-$, B = 1-(4-클로로나프틸), $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COO-t-Bu$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- aa) A = none, B = 페닐, $R^2 = Me$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OCO-Ph (2,6-디클로로)
- bb) A = none, B = 페닐, $R^2 = Me$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh
- cc) A = none, B = 페닐, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- dd) A = none, B = 1-나프틸, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- ee) A = none, B = 2-나프틸, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- ff) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- gg) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = F
- hh) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOEt$, Z = F
- ii) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = i-Pr$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = F
- jj) A = none, B = 4-이소퀴놀리닐, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = F
- kk) A = none, B = 2-벤조티오펜, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = F
- ll) A = none, B = 2-(1,3-디메틸인돌릴), $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- mm) A = none, B = 2-(1,3-디메틸인돌릴), $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = F
- nn) A = $-CH_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)

oo) A = $-(CH_2)_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OCO-Ph (2,6-디클로로)

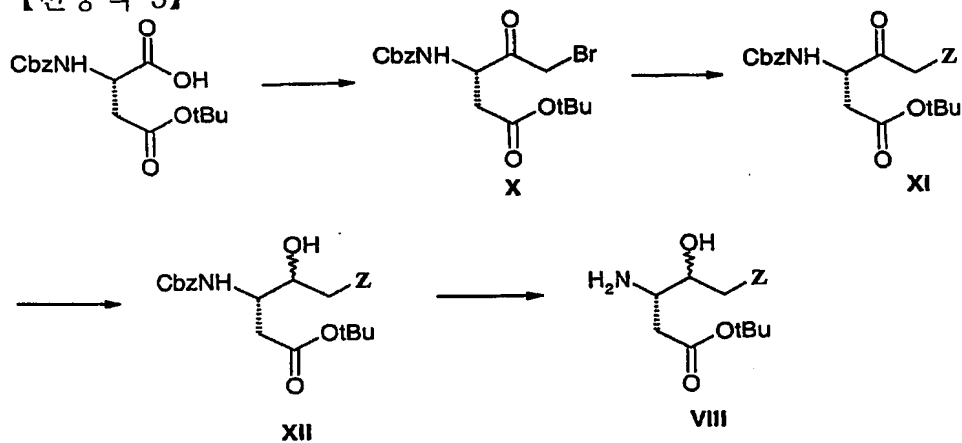
pp) A = $-OCH_2-$, B = 1-나프틸, $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)

qq) A = $-OCH_2-$, B = 1-(4-클로로나프틸), $R^2 = Et$, $R^1 = CH_2COOH$, Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)

상기 반응식 2에서, 카복실산 유도체(VII)을 아스파르트산 유도체(VIII) (하기 반응식 3 참조)와 커플링하여 얻은 화합물(IX)에 대해 데스-마르틴(Dess-Martin) 피라이오텐 산화 반응 및 필요에 따라 탈보호기 반응을 거쳐 목적하는 화합물(I)을 합성할 수 있다.

반응식 2에 나타난 화합물(I)에서 작용기(functional group) Z는 왼쪽의 카복실산 화합물(VII)을 아스파르트산(β -t-Bu) 메틸에스테르와 융합 반응시킨 후에 하기 제조예 5 및 7에 예시된 바와 같은 몇 번의 단위조작을 거쳐 합성할 수도 있고, 하기 반응식 3에 나타난 바와 같이 Z가 이미 원하는 형태를 가진 상태의 화합물(VIII)을 합성하고 이를 화합물(VII)과 커플링시켜 얻을 수도 있다 (Ref.: WO 00/23421). 또한, W가 F인 경우는 이미 알려진 방법(Ref.: *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(52), 9693-9696)에 따라 합성하여 사용할 수 있다.

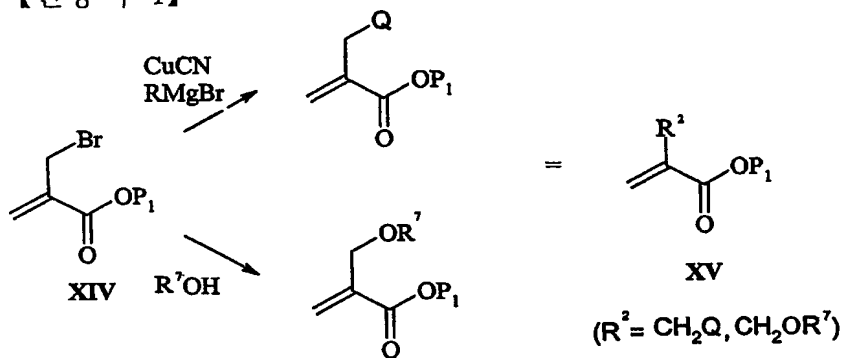
> 【반응식 3】



4> VIII a) Z = OCOPh (2,6-디클로로)

- > b) Z = OPh
- > c) Z = OPh (2,3,5,6-테트라플루오로)
- > d) Z = 0-1-나프탈렌
- > e) Z = 0-2-나프탈렌
- > 한편, 상기 반응식 1에서 반응물질로 사용된 아크릴레이트 유도체(V)를 합성하는 방법은 크게 두 가지로 나뉜다. 공지 화합물(XIV)(*Synthesis*, 1982, p 924)에서 하기 반응식 4에 나타난 바에 따라 화합물(XV)로 쉽게 변형시켜서 사용하기도 하고, 화합물(V)가 메틸(에틸) 2-이프로필아크릴레이트인 경우는 디메틸(디에틸) 말로네이트로부터 합성하는 방법을 이용할 수 있다(*J. Chemical Society Perkin Trans. 1* 1997, 1559-1570).

> 【반응식 4】



1> XV a) $\text{P}_1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$ (상업적으로 입수가가능함)

2> b) $\text{P}_1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = \text{Et}$

3> c) $\text{P}_1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = i\text{-Pr}$

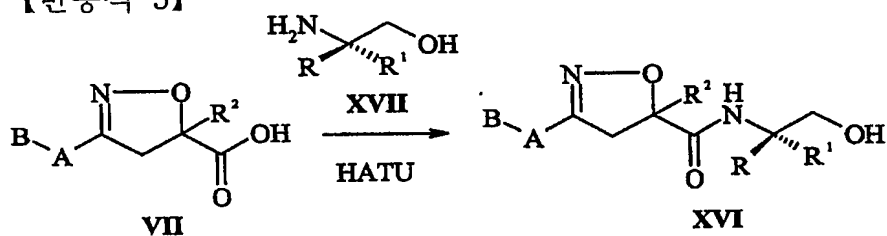
4> d) $\text{P}_1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = n\text{-Pr}$

5> e) $\text{P}_1 = \text{Et}$, $\text{R}^2 = n\text{-Bu}$

f) $P_1 = \text{Et}$, $R^2 = i\text{-Bu}$ g) $P_1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{Ph}$ h) $P_1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OPh}$ i) $P_1 = \text{Et}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OMe}$

하기 반응식 5에서는 P_1 부위에 α, β -불포화 에스테르나 α, β -불포화 술폰을 도입한 화합물의 합성방법을 보여주고 있는데, 이에 따르면 반응식 1에서 얻은 카복실 산 유도체(VII)를 아미노 알콜 유도체(XVII)와 반응시켜 얻은 화합물(XVI)에 대해 데스-마르틴 산화반응과 Wittig 반응을 수행하여 화합물(I)을 얻을 수 있다.

▶ 【반응식 5】



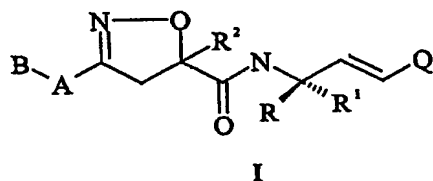
1) 데스-마르틴 (Dess-Martin)

2) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$

또는

$(\text{EtO})_2\text{POCH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3/\text{NaH}$

3) Deprotection if needed



▶ 공통적으로 $R = \text{H}$

▶ XVI A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$

▶ I q) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, $Q = \text{CO}_2\text{Et}$

▶ r) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COO-t-Bu}$, $Q = \text{SO}_2\text{CH}_3$

rr) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COOH}$, Q = CO_2Et

ss) A = none, B = 1-이소퀴놀리닐, $R^2 = i\text{-Pr}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{COOH}$, Q = SO_2CH_3

본 발명에 따른 상기 화학식 1의 화합물은 하기 실험예의 결과로부터 입증되듯이 폭넓은 캐스파제 억제활성을 지니고 있고, 이에 따라 소염 및 세포고사의 차단효과를 지니고 있다. 따라서 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 화학식 1의 화합물을 함유함을 특징으로 하는 캐스파제 저해제 조성물, 구체적으로는 소염 및 세포고사 방지용 치료제 조성물을 제공한다. 보다 구체적으로 본 발명에 따른 조성물은 치매, 뇌졸중, AIDS로 인한 뇌손상, 당뇨, 위궤양, 간염바이러스에 의한 뇌손상, 간염바이러스에 의한 간질환, 급성 간염, 인간 돌발성 간부전증, 패혈증, 장기이식거부반응, 류마티스성 관절염, 또는 허혈성 심장질환에 의한 심장세포괴사에 대한 치료 효과를 나타낸다.

- > 캐스파제 억제제, 특히 화학식 1의 화합물은 목적하는 바에 따라 다양한 약제학적 투여 형태로 제형화될 수 있다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 제조함에 있어서는, 유효량의 캐스파제 억제제, 특히 화학식 1의 화합물 또는 그의 염을 제조하고자 하는 제형에 따라 선택될 수 있는 다양한 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한다.
- > 캐스파제 억제제 물질은 목적하는 바에 따라 주사용 제제, 경피용 제제 또는 경구용 제제로 제형화될 수 있으며, 투여의 용이성 및 용량의 균일성 측면에서 바람직하게는 단일투여형으로 제조된다.
- > 경구용 제제를 제조하는 경우에는 통상의 약제학적 담체를 사용할 수 있다. 예를들어, 현탁액, 시럽제, 엘릭시르 및 용액제와 같은 경구용 액체 제제의 경우 물, 글리콜, 오일, 알콜 등을 담체로 사용할 수 있고; 산제, 환제, 캡셀제 및 정제와 같은 고체 제제의 경우에는 전분,

설탕, 카올린, 윤활제, 결합제, 봉해제 등을 사용할 수 있다. 투여의 용이성으로 인하여 정제 및 캡셀제가 가장 편리한 복용형태이며, 정제 및 환제는 장피제로 제조하는 것이 바람직하다.

비경구 제제의 경우 담체로는 통상 멸균수를 사용하며, 용해보조제와 같은 다른 성분도 포함시킬 수 있다. 주사용 제제, 예를들면 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 공지된 기술에 따라 적합한 분산제, 습윤제, 또는 현탁제를 사용하여 제조할 수 있다. 이를 위해 사용될 수 있는 용매에는 물, 링거액 및 등장성 NaCl 용액이 있으며, 멸균 고정오일도 통상적으로 용매 또는 현탁 매질로서 사용한다. 모노-, 디-글리세라이드를 포함하여 어떠한 무자극성 고정오일도 이러한 목적으로 사용될 수 있으며, 또한 올레산과 같은 지방산도 주사용 제제에 사용할 수 있다.

- > 경피 제제의 경우에는 담체로서 침투촉진제 및/또는 적당한 습윤제를 임의로 피부에 대한 자극성이 없는 적당한 첨가제와 함께 사용할 수 있다. 첨가제로는 피부를 통한 투여를 촉진시키고/시키거나 목적하는 조성물을 제조하는데 도움이 되는 것을 선택한다. 경피 제제는 경피용 패취, 점적제 또는 연고와 같은 다양한 방식으로 투여된다.
- > 캐스파제 억제제, 특히 화학식 1의 화합물을 임상적인 목적으로 투여시에 단일용량 또는 분리용량으로 숙주에게 투여될 총 일일용량은 체중 1kg 당 0.1 내지 100mg의 범위가 바람직하나, 특정 환자에 대한 특이 용량 수준은 사용될 특정 화합물, 환자의 체중, 성, 건강상태, 식이, 약제의 투여시간, 투여방법, 배설률, 약제혼합 및 질환의 중증도 등에 따라 변화될 수 있다.

이하, 본 발명의 효과를 하기 실시예를 통하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명에 대한 이해를 돕기위한 것일 뿐, 어떤 의미로도 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

제조예 1

벤즈알데히드옥심 (Benzaldehyde oxime)

벤즈알데히드(5.31g, 50.0mmol)를 에탄올(60ml)-물(30ml)에 녹이고 0°C 에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드(hydroxylamine hydrochloride, 5.21g, 1.5 당량)와 무수 탄산나트륨(Na_2CO_3 , 3.97g, 0.75 당량)을 가하였다. 약 1분 후 많은 양의 고체가 생성되면 물-에탄올(1:1, 60ml)을 가하고 한시간 동안 교반하였다. 포화된 소금물(100ml)를 가하고 에틸아세테이트로 2회 추출하였다(300ml). 추출액을 1.0 N 탄산수소나트륨 용액(NaHCO_3 , 100ml x 2)으로 세척하고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압 농축하여 흰색 분말상의 표제 화합물(6.06g, 수율 99%)을 시스, 트랜스 혼합물 형태로 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.9(br, 1H), 8.1(s, 1H), 7.5(m, 2H), 7.3(m, 3H)

제조예 2

> 벤즈알데히드하이드록사모일 클로라이드 (Benzaldehyde hydroxamoyl chloride)

> 제조예 1에서 수득한 옥심(3.00g, 24.8mmol)을 디메틸포름아미드(100ml)에 녹이고 N-클로로석신이미드(3.47g, 1.05 당량)를 가하였다. 이 용액을 약 40°C 물 중탕에서 1시간 교반한 다음 휘발성 용매를 감압 증류하여 제거하였다. 잔류물질을 에틸 아세테이트-헥산(1:1, 150ml)

에 녹이고 물(100ml x 3)로 세척하고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압 농축하여 표제 화합물 (3.86g, 수율 99%)을 얻었다. 이 화합물은 더 이상 정제하지 않고 다음 반응에 사용하였다.

제조예 3

메틸 5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (methyl 5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIa)

제조예 2에서 수득한 하이드록사모일 클로라이드(3.86g, 24.8mmol)와 메틸 메타크릴레이트(Methyl methacrylate; 4.0ml, 37.2mmol, 1.5당량)를 질소 기압하에 무수 디에틸에테르(120ml)에 녹이고 -78°C 로 유지한 다음, 트리에틸아민(6.9ml, 2.0당량)을 가하였다. 서서히 온도를 상온으로 가도록 유지하면서 하룻밤동안 교반하였다. 물(100ml)을 가하고, 에틸 아세테이트(100ml x 2)로 추출한 다음, 물(100ml)로 씻고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피로 분리(15% 에틸아세테이트-헥산)하여 표제 화합물(5.34g, 수율 98%)을 얻었으며, 이를 $^1\text{H-NMR}$ 로 분석한 결과 거의 1:1 디아스테레오머 혼합물이었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 6.7(m, 2H,), 6.5(m, 3H), 3.0(d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 2.9(s, 3H), 2.3(d, $J = 16.7\text{Hz}$, 1H), 0.8(s, 3H)

> 제조예 4

> 5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실산 (5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylic acid) (VIIa)

제조예 3에서 수득한 화합물(VIa, 5.34g)을 증류한 테트라하이드로푸란(120ml)에 녹이고 1N 수산화나트륨 수용액(36.5ml, 1.5 당량)을 가하였다. 약 4시간 후에 1N 염산 수용액으로 중화하고 감압증류하여 대부분의 테트라하이드로푸란을 제거하였다. 잔류물을 과량의 에틸 아세테이트(>700ml)에 녹이고, 물로 씻고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압 농축하여 흰색 분말상의 표제 화합물(4.77g, 수율 95%)을 얻었으며, 이 화합물은 더 이상 정제하지 않고 다음 단계 반응에 사용하였다.

· 제조예 5

- > (3S)-3-[[(벤질옥시)카보닐]아미노]-5-(t-부톡시)-2-하이드록시-5-옥소펜틸 2,6-디클로로벤조에이트 ((3S)-3-[[(benzyloxy)carbonyl]amino]-5-(t-butoxy)-2-hydroxy-5-oxopentyl 2,6-dichlorobenzoate) (XIIa)
- > N-벤질옥시카보닐-β-t-부틸아스파르트산(N-benzyloxycarbonyl-β-t-butyl -aspartic acid, 5.03g, 15.6mmol) 및 NMM(1.90ml, 17.1mmol)에 무수 테트라하이드로푸란(60ml)을 질소 기압하에서 가하고, -15℃로 유지한 다음 이소부틸 클로로포르메이트(2.12ml, 16.3mmol)를 가하여 약 20분간 교반하였다. 반응물을 0℃로 유지한 상태에서 디아조메탄-에테르 용액(2.0 당량의 1-메틸-3-니트로-1-니트로소-구아니딘으로 합성, 60ml)을 가하여 디아조케톤 유도체를 합성하였다(~30분). 여기에 30% HBr/AcOH(6.42ml, 2.0 당량)을 0℃에서 가하여 교반하였다(30-60분). 에틸아세테이트로 추출하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 2회, 소금물로 1회 씻고, 건조(무수 Na_2SO_4) 시키고, 감압 농축하여 브로모메틸케톤 유도체(X, 6.4g)를 얻었다.

상기 얻어진 브로모메틸케톤 유도체(X, 4.36g) 및 2,6-디클로로벤조산 (2.28g, 1.1 당량)을 디메틸포름아미드(18ml)에 녹이고 KF(1.58g, 2.5 당량)를 가한 다음 2 시간 교반하여 2,6-디클로로벤조일옥시메틸케톤 유도체(XIa)를 얻었다. 이를 메탄올(20ml)에 녹이고 NaBH₄ (412mg)-메탄올 용액(40ml)을 가하여 반응시켰다 (-10℃-상온, 2 시간). 아세트산으로 반응을 중지시키고, 감압 증류하여 메탄올을 제거하였다. 에틸 아세테이트(50ml x 2)로 추출하고, 물 및 소금물로 씻은 후, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로 분리-정제(에틸아세테이트-헥산, 1:5)하여 표제 화합물(4.80g, 수율 86%)을 디아스테레오머릭 형태로 얻었다.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.3-7.2(m, 8H), 5.9(m, 1H), 5.2(m, 4H), 4.7(m, 1H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 1.4(s, 9H)

· 제조예 6

> (3S)-3-아미노-5-(t-부톡시)-2-하이드록시-5-옥소펜틸 2,6-디클로로벤조에이트
 ((3S)-3-amino-5-(t-butoxy)-2-hydroxy-5-oxopentyl 2,6-dichlorobenzoate) (VIIIa)

> 제조예 5에서 수득한 화합물을 수소 풍선하에서 40분간 탈벤질옥시카보닐화 (Pd/C)하여 표제 화합물(수율 100%)을 얻었다.

> ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.2(br, 2H), 7.6-7.5(m, 3H), 6.1(m, 1H), 4.4-3.9(m, 3H), 3.0-2.6(m, 2H), 1.4(s, 9H)

> 실시예 1

(3*S*)-5-(*t*-부톡시)-3-[[(5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴)카보닐]아미노}-2,5-디옥소펜틸 2,6-디클로로벤조에이트 ((3*S*)-5-(*t*-butoxy)-3-[[(5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl)carbonyl]amino}-2,5-dioxopentyl 2,6-dichlorobenzoate (Ia))

제조예 4에서 수득한 카복스산 유도체(VIIa, 300mg, 1.46 mmol), 제조예 6에서 수득한 아미노알콜 유도체(VIIIa, 667 mg, 1.1당량) 및 HATU(722mg, 1.3 당량)의 혼합물을 0℃로 냉각하여 DMF(5ml) 용매중에서 트리에틸아민(0.82ml, 4.0 당량)을 가하여 5시간 반응시켰다. 용매를 감압증류한 후 에틸 아세테이트(200ml x 2)로 추출하고, 물, 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 화합물(IXa) (810mg, 수율 98%)을 얻었다. 이 화합물과 데스-마르틴 시약(Dess-Martin reagent) (1.70g, 3.0당량)에 무수 디클로로메탄(25ml)을 가하여 상온에서 1시간 교반한 후, 이소프로필알콜(3ml)로 반응을 중지시켰다. 셀라이트를 이용한 감압여과로 고체를 제거한 다음, 에틸아세테이트(20ml x 2)로 추출하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 감압하에 농축하고, 칼럼 크로마토그래피 (36% 에틸아세테이트-헥산)로 일차 정제하여 디아스테레오머릭 표제 화합물(780mg)을 얻었다.

2> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.8(m, NH, 1H), 7.6(m, 2H), 7.3(m, 3H), 7.2(m, 3H), 5.1-5.0(m, 2H), 4.8(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.2(m, 1H), 2.9-2.8(m, 2H), 1.7(s, 3H), 1.4(s, 9H)

3> 실시예 2

- > (3S)-5-[(2,6-디클로로벤조일)옥시]-3-[[5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노}-4-옥소펜타노산 ((3S)-5-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[[5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl]amino}-4-oxopentan-oic acid (Iaa)
- > 실시예 1에서 합성한 화합물(44mg)을 디클로로메탄(2ml)에 녹이고 0℃에서 트리플루오로아세트산(1ml)을 가하였다. 서서히 온도를 상온으로 가도록 유지하면서 2 시간동안 교반한 후 감압 농축하여 표제 화합물(Iaa)을 정량적으로 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.1(m, 1H), 7.5((m, 2H), 7.3(m, 3H), 7.2(m, 3H), 5.1-4.9(m, 2H), 4.9-4.8(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.2(m, 1H), 1.7(m, 3H)
- > 제조예 7
- > *t*-부틸 (3S)-3-아미노-4-하이드록시-5-페녹시펜타노에이트 (*t*-butyl (3S)-3-amino-4-hydroxy-5-phenoxy-pentanoate (VIIIb))
- > N-벤질옥시카보닐- β -*t*-부틸아스파르트산(N-benzyloxycarbonyl- β -*t*-butyl- aspartic acid; 10.0g, 31.0mmol) 및 NMM(3.75ml, 1.1eq)에 무수 테트라하이드로푸란(120ml)을 질소 기압하에서 가하고, -15℃로 유지한 다음 이소부틸 클로로포르메이트(4.22ml, 1.05eq)를 가하여 약 20분간 교반하였다. 반응물을 0℃로 유지한 상태에서 디아조메탄-에테르 용액(2.0 eq의 1-메틸-3-니트로-1-니트로소-구아니딘으로 합성, 60ml)을 가하여 디아조케톤 유도체를 합성하였다(~30분). 여기에 30% HBr/AcOH(12.83ml, 2.0eq)를 가하여 브로모메틸케톤 유도체를 합성하였다(30-60분). 에틸 아세테이트로 추출하고, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 2회, 소금물로

씻고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압 농축하여 브로모메틸케톤 유도체(12.9g)를 정량적으로 얻었다.

상기 얻어진 브로모메틸케톤 유도체(X, 12.9g, 31.0mmol) 및 페놀(3.23g, 1.2eq)을 디메틸포름아미드(30ml)에 녹이고 KF(4.53g, 2.5eq)를 가한 다음 2시간 교반하여 페녹시메틸케톤 유도체(XIb)를 얻었다. 이를 메탄올(40ml)-THF(100ml)에 녹이고 NaBH_4 (2.35g)-메탄올 용액(40ml)을 가하여 반응시켰다(-10°C -상온, 2 시간). 아세트산으로 반응을 중지시키고, 감압 증류하여 메탄올을 제거하였다. 잔류물을 에틸 아세테이트(50ml x 2)로 추출하고, 물 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로 분리-정제(에틸 아세테이트-헥산, 1:7)하여 벤질옥시카보닐에 의해 아미노 그룹이 보호된 디아스테레오머릭 형태의 화합물(XIIb, 6.50g, 수율 50%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.3-7.2(m, 8H), 5.9(m, 1H), 5.2(m, 4H), 4.7(m, 1H), 2.9(m, 1H), 2.7(m, 1H), 1.4(s, 9H)

상기 얻어진 화합물을 수소 풍선하에서 탈벤질옥시카보닐화(Pd/C)하여 표제 화합물(4.16g, 수율 95%)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.1(br, 2H), 7.3(m, 5H), 5.6(m, 1H), 4.1-4.0 (m, 3H), 2.6(m, 2H), 1.4(s, 9H)

실시예 3

t-부틸 (3*S*)-3-{[(5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴)카보닐]아미노}-4-옥소-5-페녹시펜타노에이트 (*t*-butyl (3*S*)-3-{[(5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl)carbonyl]amino}-4-oxo-5-phenoxy-pentanoate (Ib)

제조예 4에서 수득한 카복스산 유도체(VIIa, 273mg, 1.33mmol), 제조예 7에서 수득한 아미노알콜 유도체(VIIIb, 412mg, 1.1eq) 및 HATU(657mg, 1.3eq)의 혼합물을 0℃로 냉각하여 DMF(5ml) 용매 중에서 트리에틸아민(0.74ml, 4.0eq)을 가하여 5시간 반응시켰다. 용매를 감압 증류한 후 에틸 아세테이트(200ml x 2)로 추출하고, 물, 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(30-40% EA/Hex)로 정제하여 화합물(IXb)(545mg, 수율 88%)을 얻었다. 이 화합물과 데스-마르틴 시약(Dess-Martin reagent)(1.43g, 3.0eq)에 무수 디클로로메탄(25ml)을 가하여 상온에서 1시간 교반하고, 이소프로필 알콜(2ml)로 반응을 중지시켰다. 셀라이트를 이용한 감압여과로 고체를 제거한 다음, 에틸 아세테이트(20ml x 2)로 추출하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로(용리제: 25% 에틸아세테이트/헥산)로 일차 정제하여 디아스테레오머릭 표제 화합물(540mg, 수율 99%)을 얻었다.

> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.8(NH, 1H), 7.5(m, 2H), 7.3(m, 3H), 7.3(m, 1H), 7.1(m, 1H), 6.8(m, 2H), 6.7(m, 1H), 4.9(s, 1H), 4.7-4.6(m, 2H), 3.7(d, J = 17Hz, 1H), 3.2(d, J = 17Hz, 1H), 2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 1.7(s, 3H), 1.4(s, 9H)

> 실시예 4

(3S)-3-{[5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노}-4-옥소-5-페녹시펜타노산

((3S)-3-{[(5-methyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl)carbonyl]amino}-4-oxo-5-phenoxy pentanoic acid) (Ibb)

실시에 3에서 수득한 화합물(530mg, 1.136mmol)을 디클로로메탄(6ml)에 녹이고 0℃에서 트리플루오로아세트산(3ml)을 가하였다. 서서히 온도를 상온으로 가도록 유지하면서 2시간동안 교반한 후 감압 농축하여 표제 화합물(Ibb)(465mg, 수율 정량적)을 얻었다.

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.5(m, 2H), 7.3(m, 3H), 7.1(NH, 1H), 6.7(m, 5H), 5.0-4.6(m, 2H), 4.2(m, 1H), 3.8(m, 1H), 3.2(m, 1H), 3.0-2.7(m, 2H), 1.6(s, 3H)

> 제조예 8

> 에틸 2-에틸아크릴레이트 (ethyl 2-ethylacrylate) (XVb)

> CuCN(26.9g, 진공하에 미리 건조됨)에 질소 기압하에서 약 500ml의 무수 테트라하이드로푸란을 가하고 -78℃로 유지한 다음, 메카니칼 스티러로 저어주면서 메틸 마그네슘브로마이드 (3.0M 디에틸에테르 용액) 100ml를 천천히 가해주었다. 걸죽한 혼합물을 30분 정도 -78℃에서 저어준 후 에틸 2-브로모메틸아크릴레이트 (ethyl 2-bromomethylacrylate, 28.9g, 150mmol, 합성법: Villieras, J. and Rambaud, M. Synthesis, 1982, 914)를 약 30ml의 무수 테트라하이드로푸란에 녹여서 천천히 가하였다. 2시간 동안 반응혼합물의 온도를 천천히 상온으로 올려주었다. 포화 염화암모늄 용액(~50ml)을 천천히 가하여 반응을 완결시켰다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통과시켜 침전물을 제거한 후, 디에틸에테르로 씻어주었다. 유기층을 물 및 포화 탄산

수소나트륨 용액(300ml x 2)으로 씻고, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고, 감압 농축하여 26.7g(수율 정량적)의 투명한 액체를 얻었다. 이 액체를 $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)로 분석한 결과 약 75%의 무게 순도를 가진 표제 화합물인 것으로 확인되었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 6.12(1H, s), 5.50(1H, s), 4.20(2H, q, $J = 7.3$ Hz), 2.31(2H, qt), 1.28(3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.07(3H, t, $J = 7.8$ Hz)

> 제조예 9

> 에틸 5-에틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIb)

> 제조예 8에서 수득한 화합물(XVa)을 제조예 3과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.6(m, 2H), 7.4-7.3(m, 3H), 4.3-4.2(m, 2H), 4.0(d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.4(d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.1-2.0(m, 2H), 1.3(t, 3H), 1.0(t, 3H)

> 제조예 10

> *t*-부틸 (3*S*)-3-아미노-4-하이드록시-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (*t*-butyl (3*S*)-3-amino-4-hydroxy-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy) pentanoate) (VIIIC)

> 2,3,5,6-테트라플루오로페놀을 제조예 5 및 6과 동일한 방법으로 반응시켜 72%의 전체 수율로 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.2(br, 2H), 7.6-7.5(m, 1H), 5.9(m, 1H), 4.3-4.1(m, 3H), 3.6(m, 1H), 2.7(m, 1H), 1.4(s, 9H)

> 실시예 5

> *t*-부틸 (3*S*)-3-{[(5-에틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴)카보닐]아미노}-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (*t*-butyl (3*S*)-3-{[(5-ethyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl)carbonyl]amino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoate (Ic)

> 제조예 9 및 10의 화합물을 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.6(dd, J = 3.6, 1.6Hz, 1H), 7.6(m, 2H), 7.4- 7.3(m, 3H), 6.7(m, 1H), 5.1-4.9(m, 2H), 4.9-4.8(m, 1H), 3.7(dd, J = 17.6, 17.2Hz, 1H), 3.3(1H, d, J = 17.2Hz), 3.0-2.8(m, 1H), 2.8-2.7(m, 1H), 2.1(m, 1H), 1.9(m, 1H), 1.4-1.3(two s, 9H), 1.0(m, 3H)

> 실시예 6

> (3*S*)-3-{[(5-에틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴)카보닐]아미노}-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산 ((3*S*)-3-{[(5-ethyl-3-phenyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl)carbonyl]amino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid (Icc)

- > 실시예 5의 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 7.6(br, 1H), 7.6-7.5(m, 2H), 7.4-7.3(m, 3H), 6.8-6.7(m, 1H), 4.9-4.8(m, 1H), 4.5(br, 2H), 3.7(d, J = 16Hz, 1H), 3.3(d, J = 16Hz, 1H), 3.3-3.0(m, 1H), 2.8-2.7(m, 1H), 2.1(m, 1H), 2.0-1.9(m, 1H), 1.0(m, 3H)
- > MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 497
- > 제조예 11
- > 에틸 5-에틸-3-(1-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-(1-naphthyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate (VIc))
- > 1-나프탈데히드와 에틸 2-에틸아크릴레이트를 제조예 1, 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.9(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.9-7.8(m, 2H), 7.6- 7.4(m, 4H), 4.3-4.2(m, 2H), 4.0(d, J = 17.2Hz, 1H), 3.4(d, J = 17.2Hz, 1H), 2.1-2.0(m, 2H), 1.3(t, 3H), 1.0(t, 3H)
- > 실시예 7
- > t-부틸
(3S)-3-({[5-에틸-3-(1-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (t-butyl

(3S

> 제조예 11 및 제조예 10의 화합물을 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.9(m, 1H), 7.9-7.8(m, 3H), 7.6-7.4(m, 4H), 6.5-6.9(m, 1H), 5.1-4.9(m, 2H), 4.9(m, 1H), 3.9(dd, 1H), 3.5(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 3.0-2.9(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.2(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.4-1.3(two s, 9H), 1.1(m, 3H)

> 실시예 8

> (3S)-3-({[5-에틸-3-(1-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산 ((3S)-3-({[5-ethyl-3-(1-naphthyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid (Idd)

> 실시예 7의 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.8(m, 1H), 7.9-7.7(m, 3H), 7.6-7.4(m, 4H), 6.7 (m, 1H), 4.9(m, 1H), 4.5(br, 2H), 3.9(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 3.5(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 3.1-2.9(m, 1H), 2.8-2.7(m, 1H), 2.2(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.0(m, 3H)

> MS $[\text{M}+\text{MeOH}+\text{Na}]^+$ 601

> 제조예 12

- > 에틸 5-에틸-3-(2-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-(2-naphthyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIId)
- > 2-나프탈데히드 및 에틸 2-에틸아크릴레이트를 제조예 1, 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.7(d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.8-7.7(m, 2H), 7.5-7.3 (m, 4H), 4.3-4.2(m, 2H), 4.0(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 3.4(d, $J = 17.2\text{Hz}$, 1H), 2.1- 2.0(m, 2H), 1.3(t, 3H), 1.0(t, 3H)
- > 실시예 9
- > t-부틸
(3S)-3-({[5-에틸-3-(2-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (*t*-butyl (3S)-3-({[5-ethyl-3-(2-naphthyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoate (Ie)
- > 제조예 12 및 제조예 10의 화합물을 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.8-7.7(m, 6H), 7.5(m, 2H), 6.7 & 6.5 (m, 1H), 5.1-4.9(m, 2H), 4.9-4.8(m, 2H), 3.8(dd, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 3.4(d, $J = 16\text{Hz}$, 1H), 3.0(m, 1H), 2.8(m, 1H), 2.8-2.7(m, 1H), 2.2-2.1(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.4-1.3 (two s, 9H), 1.1-1.0(m, 3H)

> 실시예 10

> (3S)-3-({[5-에틸-3-(2-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산

((3S)-3-({[5-ethyl-3-(2-naphthyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetra fluorophenoxy)pentanoic acid (Iee)

> 실시예 9의 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 탈보호기하고 Prep-TLC에서 이성체를 분리하여 두가지 화합물을 얻었다.

> 저극성디아스테로머:

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.4(br, 1H), 8.7(br, 1H), 8.1(s, 1H), 7.9- 8.0(m, 3H), 7.8-7.9(m, 1H), 7.5-7.6(m, 3H), 5.2(br, 2H), 4.7(br, 1H), 3.8(d, J = 17.2Hz, 1H), 3.5(d, J = 17.6Hz, 1H), 2.7(m, 1H), 2.5(m, 1H), 2.0(m, 1H), 1.9(m, 1H), 0.9-0.8(m, 3H)

> MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 547

> 고극성디아스테로머:

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.6(br, 1H), 8.2(s, 1H), 8.0-7.9(m, 3H), 7.9(m, 1H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 1H), 5.0(br, 2H), 4.8(m, 1H), 3.9(d, J = 17.6Hz, 1H), 3.6(d, J = 17.6Hz, 1H), 2.9-2.7(m, 2H), 2.1-2.0(m, 1H), 2.0-1.9(m, 1H), 0.9(m, 3H)

2> 제조예 13

3> 에틸 5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIe)

- > 1-이소퀴놀린알데히드와 에틸 2-에틸아크릴레이트를 제조예 1, 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시키고 키랄 OD HPLC(Daicel Chemical Industries, 2.00cm x 25cm, OD00CJ-1C005, 3% i-PrOH in Hexane, 220nm)로 활성 키랄 이성체 형태의 표제 화합물을 분리하였고, 이를 다음 반응에 이용하였다.
- > $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 9.25(m, 1H), 8.55(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.74- 7.65(m, 3H), 4.29(m, 2H), 4.13(d, 1H), 3.71(d, 1H), 2.11(m, 2H), 1.33(t, 3H), 1.06(t, 3H)
- > 실시예 11
- > *t*-부틸 (3*S*)-3-({[5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (*t*-butyl (3*S*)-3-({[5-ethyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoate (If)
- > 제조예 13 및 제조예 10의 화합물을 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}(400\text{MHz}, \text{CDCl}_3)$ δ 9.14(m, 1H), 8.53(m, 1H), 7.91-7.85(m, 2H), 7.74-7.64(m, 3H), 6.73-6.62(m, 1H), 5.30-4.91(m, 3H), 4.09(two d, 1H), 3.72(two d, 1H), 3.04-2.76(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.45 & 1.35(two s, 9H), 1.08(two t, 3H)
- >> 실시예 12

> (3S)-3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산 ((3S)-3-([5-ethyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid (Iff)

> 실시예 11의 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.02(m, 1H), 8.76(m, 1H), 8.59(m, 1H), 8.08-7.73(m, 4H), 7.61-7.32(m, 1H), 5.19-5.10(m, 2H), 4.93-4.65(m, 1H), 3.91 (two d, 1H), 3.68(two d, 1H), 2.91-2.52(m, 2H), 2.10-1.94(m, 2H), 0.94(two t, 3H)

> Mass : M+H 548

> 실시예 13

> *t*-부틸

3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트 (*t*-butyl 3-([5-ethyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoate (Ig)

> 제조예 13 화합물 및 *t*-부틸 3-아미노-5-플루오로-4-하이드록시펜타노에이트를 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(m, 1H), 8.55(d, 1H), 7.87-7.66(m, 5H), 5.22-4.89(m, 3H), 4.12(two d, 1H), 3.72(two d, 1H), 3.05-2.75(m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.04(m, 1H), 1.45 & 1.34(two s, 9H), 1.07(two t, 3H)

> 실시예 14

> 3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산

(3-([5-ethyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid (Igg)

> 실시예 13 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03(m, 1H), 8.67-8.59(m, 2H), 8.08(d, 1H), 7.97-7.78(m, 3H), 5.26-5.07(m, 2H), 4.75(m, 1H), 3.94(two d, 1H), 3.67(two d, 1H), 2.88-2.58(m, 2H), 2.07-1.94(m, 2H), 0.96(two t, 3H)

> Mass : M+H 402

4> 실시예 15

5> 에틸

3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트 (ethyl 3-([5-ethyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoate (Ihh)

6> 실시예 14에서 얻은 화합물을 공지 방법(Ref; *Tetrahedron Letters*, 1994, 35(52), 9693-9696)에 따라 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 9.15(m, 1H), 8.55(d, 1H), 7.89-7.67(m, 5H), 5.23-4.94(m, 3H), 4.18(m, 2H), 4.11(two d, 1H), 3.72(two d, 1H), 3.08-2.82 (m, 2H), 2.22(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.29-1.04(m, 6H)

> 제조예 14

> 메틸 5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트
(methyl 5-isopropyl-3-(1-isoquinolinyl)-4,5-dihydro-5-isoxazole carboxylate) (VI f)

> 1-이소퀴놀린알데히드 및 메틸 2-이소프로필아크릴레이트를 제조예 1, 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻은 후, 이를 키랄 OD 칼럼(Daicel Chemical Industries, 2.00cm x 25cm, OD00CJ-1C005, 3% i-PrOH in Hexane, 220nm)을 사용한 prep-HPLC로 활성 키랄 이성체를 분리하였고, 이를 다음 반응에 사용하였다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 9.24(m, 1H), 8.55(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.72(t, 3H), 7.67(m, 2H), 4.11(d, 1H), 3.83(s, 3H), 3.74(d, 1H), 2.50(septet, 1H), 1.07(d, 3H), 1.02(d, 3H)

> 실시예 16

> *t*-부틸 5-플루오로-3-([5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소펜타노에이트 (*t*-butyl 5-fluoro-3-([5-isopropyl-3-(1-isoquinolinyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-4-oxopentanoate) (Ih)

> 제조예 14 화합물 및 t-부틸 3-아미노-5-플루오로-4-하이드록시펜타노에이트를 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 9.14(m, 1H), 8.55(d, 1H), 7.87-7.65(m, 5H), 5.23-4.93(m, 2H), 4.90(m, 1H), 4.05-4.00(two d, 1H), 3.84-3.79(two, 1H), 3.06-2.74(m, 2H), 2.40(m, 1H), 1.45 & 1.34(two s, 9H), 1.12-1.07(m, 6H)

> 실시예 17

> 5-플루오로-3-([5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소펜타노산 (5-fluoro-3-([5-isopropyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-4-oxopentanoic acid) (Iii)

> 실시예 16 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.00(m, 1H), 8.63-8.48(m, 2H), 8.08(d, 1H), 7.97(m, 1H), 7.87-7.76(m, 2H), 5.31-4.82(br, 2H), 4.74(m, 1H), 3.91(two d, 1H), 3.73(two d, 1H), 2.88-2.61(m, 2H), 2.33(m, 1H), 0.98(m, 6H)

> Mass : M+H 416

1> 제조예 15

> 에틸 5-에틸-3-(4-퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-(4-quinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIg)

> 4-퀴놀린알데히드와 에틸 2-에틸아크릴레이트를 제조예 1, 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.95(d, 1H), 8.89(m, 1H), 8.11(d, 1H), 7.83(m, 1H), 7.71(m, 1H), 7.65(d, 1H), 4.27(m, 2H), 4.01(d, 1H), 3.67(d, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.31(t, 3H), 1.02(t, 3H)

> 실시예 18

> *t*-부틸 3-([5-에틸-3-(4-퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트 (*t*-butyl 3-([5-ethyl-3-(4-quinolinyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoate) (Ii)

> 제조예 15 화합물 및 *t*-부틸 3-아미노-5-플루오로-4-하이드록시펜타노에이트를 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.97(d, 1H), 8.89(m, 1H), 8.17(d, 1H), 7.87-7.64(m, 3H), 7.36(d, 1H), 5.21-4.93(m, 3H), 3.93(two d, 1H), 3.48(two d, 1H), 3.05-2.78(m, 2H), 2.24(m, 1H), 2.03(m, 1H), 1.46 & 1.33(two s, 9H), 1.06(two t, 3H)

> 실시예 19

> 3-([5-에틸-3-(4-퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산 (3-([5-ethyl-3-(4-quinolinyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid) (Ijj)

- > 실시예 18 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 9.16-9.10(m, 2H), 8.25-7.86(m, 5H), 5.20(br, 2H), 4.75(m, 1H), 4.00-3.89(two d, 1H), 3.73(two d, 1H), 2.87-2.71(m, 2H), 2.26-2.05(m, 2H), 1.07(two t, 3H)
- > Mass : M+H 402
- > 제조예 16
- > 에틸 3-(벤조티오펜-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 3-(benzothiophen-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIh)
- > 제조예 1과 같은 방법으로 합성한 벤조티오펜-2-알데히드의 옥심 유도체(400mg, 2.26mmol)를 THF(25ml)에 녹이고 0°C로 유지한 다음, 에틸 2-에틸아크릴레이트(Ethyl 2-ethylacrylate; 434mg, 1.5 당량)와 트리에틸아민(7방울)을 THF(5ml)에 녹여서 천천히 가하고, 소듐 하이포클로라이트 용액(sodium hypochlorite solution, 6.0ml)을 가하였다. 반응액을 상온으로 올린 후 4시간동안 교반하였다. 물(20ml)을 가하고, 에틸 아세테이트(40ml x 2)로 추출한 다음, 소금물(20ml)로 씻고, 마그네슘설페이트로 건조, 여과하고, 감압 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피(20% 에틸아세테이트-헥산)로 분리하여 표제 화합물(121mg, 수율 18%)을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.82-7.75(m, 2H), 7.40-7.32(m, 3H), 4.28(m, 2H), 3.90(d, 1H), 3.31(d, 1H), 2.07(m, 2H), 1.33(t, 3H), 1.01(t, 3H)

> 실시예 20

> *t*-부틸 3-([3-(벤조티오펜-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트 (*t*-butyl 3-([3-(benzothiophen-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoate (Ij)

> 제조예 16 화합물 및 *t*-부틸 3-아미노-5-플루오로-4-하이드록시펜타노에이트를 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.83-7.68(m, 3H), 7.42-7.35(m, 3H), 5.21-4.88 (m, 3H), 3.80(two d, 1H), 3.38(two d, 1H), 3.03-2.78(m, 2H), 2.17(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.46 & 1.38(two s, 9H), 1.03(two t, 3H)

> 실시예 21

> 3-([3-(벤조티오펜-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산 (3-([3-(benzothiophen-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid) (Ikk)

1> 실시예 20 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

3> ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.63(m, 1H), 8.11-7.79(m, 3H), 7.47-7.36(m, 2H), 5.24-5.06(m, 2H), 4.73(m, 1H), 3.79(two d, 1H), 3.53(two d, 1H), 2.83-2.58(m, 2H), 2.03-1.86(m, 2H), 0.91(two t, 3H)

5> Mass : M+H 407

> 제조예 17

> 에틸 3-(1,3-디메틸-1*H*-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트
(ethyl 3-(1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5- isoxazolecarboxylate)
(VIi)

> 1,3-디메틸-1*H*-인돌-2-알데히드의 옥심 유도체(356mg, 2.07mmol)를 디클로로메탄(20ml)에 녹이고 0℃로 유지한 다음, 에틸 2-에틸아크릴레이트(Ethyl 2-ethylacrylate; 345mg, 1.3당량)와 트리에틸아민(6방울)을 디클로로메탄(5ml)에 녹여서 천천히 가하고, 소듐 하이포클로라이트 용액(sodium hypochlorite solution, 5.5ml)을 가하였다. 반응액을 상온으로 올린 후 4시간동안 교반하였다. 물(20ml)을 가하고, 디클로로메탄(40ml x 2)으로 추출한 다음, 소금물(20ml)로 씻고, 마그네슘설페이트로 건조, 여과하고, 감압 농축하였다. 칼럼 크로마토그래피 (15% 에틸아세테이트-헥산)로 분리하여 표제 화합물(230mg, 수율 35%)을 얻었다.

> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.60(d, 1H), 7.31(m, 2H), 7.12(m, 1H), 4.29(m, 2H), 3.98(d, 1H), 3.94(s, 3H), 3.40(d, 1H), 2.47(s, 3H), 2.08(m, 2H), 1.34(t, 3H), 1.04(t, 3H)

> Mass : M+H 315

> 실시예 22

> *t*-부틸

(3*S*)-3-([3-(1,3-디메틸-1*H*-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (*t*-butyl

(3S)-3-([3-(1,3-dimethyl-1H

> 제조예 17 화합물 및 제조예 10 화합물을 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.79(m, 1H), 7.57(m, 1H), 7.37-7.26(m, 2H), 7.13(m, 1H), 6.75-6.49(m, 1H), 5.12-4.90(m, 3H), 3.95(two d, 1H), 3.89 (two s, 3H), 3.45(two d, 1H), 3.03-2.79(m, 2H), 2.44(two s, 3H), 2.22(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.58 & 1.37(two s, 9H), 1.05(two t, 3H)

> 실시예 23

> (3S)-3-([3-(1,3-디메틸-1H-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산 ((3S)-3-([3-(1,3-dimethyl-1H-indol-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]

carbonyl}amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid) (I11)

> 실시예 22 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.67(br, 1H), 7.61-7.43(m, 3H), 7.27(m, 1H), 7.08(m, 1H), 5.20(br, 2H), 4.83(m, 1H), 3.84(two s, 3H), 3.76(two d, 1H), 3.59(two d, 1H), 2.91-2.60(m, 2H), 2.50(two s, 3H), 2.07-1.91(m, 2H), 0.95(two t, 3H)

> 실시예 24

> *t*-부틸 3-([3-(1,3-디메틸-1*H*-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트 (*t*-butyl 3-([3-(1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoate) (II)

> 제조예 17 화합물 및 *t*-부틸 3-아미노-5-플루오로-4-하이드록시펜타노에이트를 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.79(m, 1H), 7.60(m, 1H), 7.32(m, 2H), 7.13(m, 1H), 5.20-4.90(m, 3H), 3.97-3.89(m, 4H), 3.46(two d, 1H), 3.03-2.77(m, 2H), 2.21(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.46 & 1.38(two s, 9H), 1.05(two t, 3H)

> 실시예 25

> 3-([3-(1,3-디메틸-1*H*-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산 (3-([3-(1,3-dimethyl-1*H*-indol-2-yl)-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-5-fluoro-4-oxopentanoic acid) (Imm)

> 실시예 24 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> ¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.68(br, 1H), 7.60(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.26(m, 1H), 7.07(m, 1H), 5.20(br, 2H), 4.81(m, 1H), 3.84(two s, 3H), 3.76 (two d, 1H), 3.59(two d, 1H), 2.94-2.59(m, 2H), 2.38(two s, 3H), 2.07-1.91 (m, 2H), 0.95(two t, 3H)

> Mass : M+H 418

2> 제조예 18

3> 에틸 5-에틸-3-(1-나프틸메틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolecarboxylate) (VIj)

4> 1-나프틸아세트알데히드와 에틸 2-에틸아크릴레이트를 제조예 1, 2 및 3과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

5> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.1-8.0(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.8(d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.8-7.7(d, $J = 8\text{Hz}$, 1H), 7.5-7.4(m, 2H), 7.4-7.3(m, 2H), 4.1-4.0(m, 4H), 3.1(d, $J = 17.6\text{Hz}$, 1H), 2.6(d, $J = 17.6\text{Hz}$, 1H), 1.8-1.7(m, 2H), 1.2(t, 3H), 0.7(t, 3H)

3> 실시예 26

4> *t*-부틸 (3S)-3-({[5-에틸-3-(1-나프틸메틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노에이트 (*t*-butyl (3S)-3-({[5-ethyl-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoate) (Im)

5> 제조예 18 화합물 및 제조예 10 화합물을 제조예 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

6> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.0(m, 1H), 7.8(m, 1H), 7.8(m, 1H), 7.7(m, 1H), 7.5(m, 2H), 7.4-7.3(m, 2H), 6.7(m, 1H), 5.0-4.9(m, 2H), 4.9-4.8(m, 1H), 4.2-4.0(m, 2H), 3.1(dd, $J = 24.8\text{Hz}$, 1H), 2.9-2.6(m, 3H), 1.9(m, 1H), 1.7(m, 1H), 1.4(two s, 9H), 0.8(m, 3H)

> 실시예 27

> (3*S*)-3-([5-에틸-3-(1-나프틸메틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산

((3*S*)-3-([5-ethyl-3-(1-naphthylmethyl)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino)-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid) (Inn)

> 실시예 26 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 12.3(br, 1H), 8.4(br, 1H), 8.0(m, 1H), 7.9(m, 1H), 7.8(m, 1H), 7.5-7.4(m, 5H), 5.0(br, 2H), 4.7(m, 1H), 4.0(s, 2H), 3.3(m, 1H), 3.1(m, 1H), 2.8(m, 2H), 2.5(m, 1H), 1.8(m, 1H), 1.7(m, 1H), 0.8(m, 3H)

> MS $[M+H]^+$ 561

> 실시예 28

> (3*S*)-5-(*t*-부톡시)-3-([5-에틸-3-[2-(1-나프틸)에틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노]-2,5-디옥소펜틸 2,6-디클로로벤조에이트 ((3*S*)-5-(*t*-butoxy)-3-([5-ethyl-3-[2-(1-naphthyl)ethyl]-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl)amino]-2,5-dioxopentyl 2,6-dichlorobenzoate) (In)

> 1-나프틸프로피온알데히드와 제조예 6 화합물을 제조예 1, 2, 3, 4 및 실시예 1과 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 8.00(d, 1H), 7.85(m, 1H), 7.76(m, 2H), 7.57-7.28(m, 7H), 7.34-7.27(m, 3H), 5.20-5.05(m, 2H), 4.94 & 4.88(two m, 1H), 3.39-3.27(m, 3H), 2.97-2.72(m, 5H), 2.07(m, 1H), 1.86(m, 1H), 1.46 & 1.45(two s, 9H), 1.00 & 0.96(two t, 3H)
- > 실시예 29
- > (3S)-5-[(2,6-디클로로벤조일)옥시]-3-[(5-에틸-3-[2-(1-나프틸)에틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴}카보닐)아미노]-4-옥소펜타노산
 ((3S)-5-[(2,6-dichlorobenzoyl)oxy]-3-[(5-ethyl-3-[2-(1-naphthyl)ethyl]-4,5-dihydro-5-isoxazolyl}carbonyl)amino]-4-oxopentanoic acid) (Ioo)
- > 실시예 28 화합물을 실시예 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- > $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.45(bd, 1H), 8.06(d, 1H), 7.90(d, 1H), 7.77(d, 1H), 7.60-7.37(m, 7H), 5.21-5.03(m, 2H), 4.73(m, 1H), 3.06(m, 2H), 2.65(bd, 4H), 1.91 & 1.74(two m, 2H), 0.84(m, 3H)
- > 제조예 19
- > 에틸 5-에틸-3-[(1-나프틸옥시)메틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트 (ethyl 5-ethyl-3-[(1-naphthyloxy)methyl]-4,5-dihydro-5-isoxazole carboxylate) (VI1)
- > 2-니트로에탄올의 피라닐 유도체(*Synthesis*, 1993, 12, 1206-1208 참조)와 에틸 2-에틸 아크릴레이트를 반응시킨 후 탈보호화하여 에틸 5-에틸-(3-하이드록시메틸)-4,5-디하이드로-5-이

소옥사졸카복실레이트(23%)를 얻었다. 이 화합물을 브로미네이션(CBr_4 , PPh_3 , 94%)한 후 1-나프틸(NaH , DMF , 82%)과 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.20(m, 1H), 7.81(d, 1H), 7.55-7.42(m, 3H), 7.36(m, 1H), 6.88(d, 1H), 5.01(dd, 2H), 4.22(m, 2H), 3.61(d, 1H), 3.07(d, 1H), 1.97(m, 2H), 1.27(t, 3H), 0.93(t, 3H)

> 실시예 30

> (3S)-3-[(5-에틸-3-[(1-나프틸옥시)메틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴}카보닐)아미노]-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산 ((3S)-3-[(5-ethyl-3-[(1-naphthyloxy)methyl]-4,5-dihydro-5-isoxazolyl}carbonyl)amino]-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid) (Ipp)

> 제조예 19 화합물 및 제조예 10 화합물을 제조예 4, 실시예 1 및 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.51(br, 1H), 8.13(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.54-7.38(m, 5H), 7.02(m, 1H), 5.18-4.97(m, 4H), 4.71(m, 1H), 3.58(two d, 1H), 3.21(two d, 1H), 2.68(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.81(m, 1H), 0.86(two t, 3H)

> Mass : $\text{M}+\text{H}$ 577

> 실시예 31

- ▷ (3S)-3-[[[3-[[[4-클로로-1-나프틸]옥시]메틸]-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐]아미노}-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산
- ((3S)-3-[[[3-[[[4-chloro-1-naphthyl]oxy]methyl]-5-ethyl-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl]amino}-4-oxo-5-(2,3,5,6-tetrafluorophenoxy)pentanoic acid) (Iqq)
- ▷ 제조예 19의 중간단계에서 얻어진 브로모 유도체와 4-클로로-1-나프톨을 제조예 19와 동일한 방법으로 반응시켜 에틸 5-에틸-3-[[[4-클로로-1-나프틸옥시]메틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸카복실레이트를 얻고, 이를 제조예 4, 실시예 1 및 2와 동일한 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.
- ▷ $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65(m, 1H), 8.24-8.09(m, 2H), 7.78-7.35(m, 4H), 7.06(m, 1H), 5.17-5.07(m, 4H), 4.82-4.69(m, 1H), 3.45(two d, 1H), 3.23(two d, 1H), 2.83-2.52(m, 2H), 1.96-1.79(m, 2H), 0.86(two t, 3H)
- 3> Mass : M+H 611
- 4> 제조예 20
- 5> *tert*-부틸 (3S)-3-아미노-4-하이드록시부타노에이트 (*tert*-butyl (3S)-3-amino-4-hydroxybutanoate)
- 6> N-벤질옥시카보닐- β -t-부틸아스파르트산(N-benzyloxycarbonyl- β -t-butyl -aspartic acid, 3.0g, 9.28mmol) 및 NMM(1.12ml, 1.1당량)에 무수 테트라하이드로푸란(20ml)을 질소 기압 하에서 가하였다. 반응액을 0℃로 유지한 다음 이소부틸 클로로포르메이트(1.26ml, 1.05당량)를 가하여 약 40분간 교반하였다. 이 슬러리(slurry)를 질소하에서 필터한 용액을 -78℃에

서 NaBH_4 (702mg, 2.0당량)용액 [메탄올(10mL)-무수 테트라하이드로푸란(20mL)]에 가하여 서서히 상온으로 승온시켰다(2시간). 아세트산(2.3mL)으로 반응을 중지시키고, 감압 증류하여 메탄올을 제거하였다. 에틸 아세테이트(50mL x 2)로 추출하고, 물 및 소금물로 씻은 후, 건조(무수 Na_2SO_4)시키고 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피로 분리-정제(에틸아세테이트-헥산, 1:5)하여 알콜 화합물(2.52g, 수율 88%)을 얻었다.

> 위에서 수득한 화합물을 수소 풍선하에서 1시간동안 탈벤질옥시카보닐화 (Pd/C)하여 표제 화합물(수율 100%)을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ 4.60(bs, 1H), 3.21(m, 2H), 2.96(m, 1H), 2.41(dd, 1H), 2.03(dd, 1H), 1.40(s, 9H)

> 제조예 21

> *tert*-부틸 (3*S*)-4-하이드록시-3-({[(5*R*)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)부타노에이트 (*tert*-butyl (3*S*)-4-hydroxy-3-({[(5*R*)-5-isopropyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl} amino)butanoate) (XVI)

1> 제조예 14의 화합물을 제조예 4의 방법에 따라 반응시켜 수득한 활성 카복스산 유도체 (VIIIf, 224mg, 0.79 mmol), 제조예 20에서 수득한 아미노알콜 유도체(166mg, 1.2당량) 및 HATU(390mg, 1.3 당량)의 혼합물을 0℃로 냉각하고 DMF(5mL) 용매 중에서 트리에틸아민(0.33mL, 3.0 당량)을 가하여 2시간 반응시켰다. 용매를 감압증류한 후 에틸 아세테이트(50mL x 2)로 추출하고, 물, 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수

Na₂SO₄)시키고, 감압하에 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피(60-70% EA/Hex)로 정제하여 표제 화합물(330mg, 수율 95%)을 얻었다.

2> ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.16(d, 1H), 8.55(d, 1H), 7.85(d, 1H); 7.73-7.70(m, 3H), 7.56(NH, d, 1H), 4.26(m, 1H), 4.12(d, 1H), 4.04(d, 1H), 3.79(d, 1H), 3.75(t, 2H), 2.94(bs, 1H), 2.57(m, 2H), 2.41(m, 1H), 1.10 & 1.07(two d, 6H)

3> 실시예 32

4> 6-(*tert*-부틸) 1-에틸(2*E*,4*S*)-4-({[(5*R*)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐) -4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-2-헥센디오에이트 (6-(*tert*-butyl) 1-ethyl(2*E*,4*S*)-4-({[(5*R*)-5-isopropyl-3-(1-isoquinolinyll)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}amino)-2-hexenedioate) (Iq)

5> 제조예 21에서 얻은 화합물(107mg, 0.24mmol)과 데스-마르틴 시약(Dess-Martin reagent) (153mg, 1.5당량)에 무수 디클로로메탄(4ml)을 가하여 상온에서 1시간 교반한 후, 감압 농축하였다. 잔류물에 무수 THF(3ml)와 (카보에톡시메틸렌)트리페닐포스포란 ((carboethoxymethylene)triphenylphosphorane)(108mg, 1.3당량)을 가하고 2시간 동안 환류하였다. 에틸아세테이트(20ml x 2)로 추출하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 감압하에 농축하고, prep-크로마토그래피(40% 에틸아세테이트-헥산)로 일차 정제하여 표제 화합물(98mg, 80%)을 디아스테레오머의 3:1 혼합물로 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) of major isomer δ 9.15(d, 1H), 8.54(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.74- 7.62(m, 4H), 6.93(dd, 1H), 6.00(dd, 1H), 4.98(m, 1H), 4.19(qt, 2H), 4.02(d, 1H), 3.81(d, 1H), 2.58(m, 2H), 2.43(m, 1H), 1.36(s, 9H), 1.27(t, 3H), 1.07 & 1.06(two d, 6H)

> 실시예 33

> (3*S*,4*E*)-6-에톡시-3-({[(5*R*)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-6-옥소-4-헥세노산
((3*S*,4*E*)-6-ethoxy-3-({[(5*R*)-5-isopropyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl} amino)-6-oxo-4-hexenoic acid) (Irr)

> 실시예 32에서 얻은 화합물을 실시예 2 과 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다.

> $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, MeOD-d_3) of major isomer δ 9.04(d, 1H), 8.61(d, 1H), 8.52(d, 1H), 7.95(d, 1H), 7.81-7.68(m, 3H), 6.94(dd, 1H), 6.00(dd, 1H), 5.01(m, 1H), 4.17(qt, 2H), 3.90(d, 1H), 3.82(d, 1H), 2.71(d, 2H), 2.39(septet, 1H), 1.26(t, 3H), 1.07 & 1.06(two d, 6H)

> MS : M + H 454

> 실시예 34

> *tert*-부틸 (3*S*,4*E*)-3-({[(5*R*)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-5-(메틸술포닐)-4-펜테노에이트 (*tert*-butyl

(3*S*,4*E*)-3-({[(5*R*

- > 제조예 21에서 얻은 화합물(109mg, 0.25mmol)과 데스-마르틴 시약(Dess-Martin reagent) (157mg, 1.5당량)에 무수 디클로로메탄(4ml)을 가하여 상온에서 1시간동안 교반한 후, 감압 농축하였다. 이소프로필 알콜(0.5ml)로 반응을 중지시켰다. 셀라이트를 이용한 감압여과로 고체를 제거한 다음, 에틸 아세테이트(20ml x 2)로 추출하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄) 시키고, 감압하에 농축시켜 알데히드 화합물(540mg, 수율 99%)을 얻었다.
- > 디에틸 메틸술포노메탄포스포네이트(diethyl methylsulfonmethane- phosphonate; 113mg, 2.0당량, *Synthesis*, 1969, 170 참조)을 THF(3ml)에 녹인 후 NaH(60% in mineral oil, 20mg, 2.0당량)와 위에서 얻은 알데히드 화합물을 가하고 2시간 동안 환류하였다. 에틸 아세테이트(20ml x 2)로 추출하고, 물, 포화 탄산수소나트륨 수용액 및 소금물로 씻고, 건조(무수 Na₂SO₄)시키고, 감압 하에 농축하고, prep-크로마토그래피(60% 에틸아세테이트-헥산)로 정제하여 표제 화합물(52mg, 41%)을 디아스테레오머의 4:1 혼합물로 얻었다.
- > ¹H-NMR(500MHz, CDCl₃) of major 디아스테레오머 δ 9.14(d, 1H), 8.55(d, 1H), 7.86(d, 1H), 7.76-7.65(m, 4H), 6.92(dd, 1H), 6.57(dd, 1H), 5.03(m, 1H), 4.02(d, 1H), 3.81(d, 1H), 2.94(s, 3H), 2.61(m, 2H), 2.41(septet, 1H), 1.36(s, 9H), 1.10 & 1.08(two set of d, 6H)
- 7> 실시예 35

(3*S*,4*E*)-3-({[(5*R*)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]
카보닐}아미노)-5-(메틸술포닐)-4-펜테노산
((3*S*,4*E*)-3-({[(5*R*)-5-isopropyl-3-(1-isoquinoliny1)-4,5-dihydro-5-isoxazolyl]carbonyl}a
mino)-5-(methylsulfonyl)-4-pentenoic acid) (Iss)

실시에 34에서 얻은 화합물을 실시에 2와 같은 방법으로 반응시켜 표제 화합물을 얻었다

¹H-NMR(500MHz, MeOD-d₃) of major isomer δ 9.04(d, 1H), 8.52(d, 1H), 7.95(d, 1H),
7.82-7.69(m, 3H), 6.90(dd, 1H), 6.71(dd, 1H), 5.06(m, 1H), 3.86(m, 2H), 2.98(s, 3H),
2.76(d, 2H), 2.39(m, 1H), 1.08 & 1.06(two set of d, 6H)

MS : M + H 460

【발명의 효과】

- > 실험예 1
- > 캐스파제 억제효과 에세이
- > α₂β₂형태의 시스테인 프로테아제로 알려진 캐스파제-1과 캐스파제-8을 공지의 방법(참조: Thornberry, N. A. et al, *Nature*, 1992, 356, 768. Thornberry, N. A. *Methods in Enzymology*, 1994, 244, 615. Walker, N. P. C. et al. *Cell*, 1994, 78, 343)을 변형한 방법으로 발현, 정제 및 활성화 단계를 거쳐 얻었고, 유사한 방법으로 캐스파제-9를 정제하여 약효 평가를 실시하였다. 간략하게 기술하면, p10과 p20 서브유닛(Thornberry, N. A. et al, *Nature*, 1992, 356, 768)을 대장균에서 발현시킨 후에 니콜 컬럼과 음이온교환 크로마토그래피

로 정제한 후 캐스파제-1, 캐스파제-8 및 캐스파제-9를 얻었다. 얻어진 캐스파제-1에 대해서는 형광기질 AcYVAD-AFC를, 캐스파제-8에 대해서는 AcDEVD-AFC를, 캐스파제-9에 대해서는 AcLEHD-AFC를 이용하여 합성된 저해제들의 효소 비활성도를 측정하였다. 효소 반응은 50mM HEPES(pH 7.50), 10%(w/v) 수크로오스, 0.1%(w/v) CHAPS, 100mM NaCl, 1mM EDTA, 10mM DTT를 포함한 완충용액에서 캐스파제-1은 10nM의 농도로 50 μ M AcYVAD-AFC와, 캐스파제-8은 2.1nM의 농도로 50 μ M AcDEVD-AFC와 캐스파제-9는 200nM의 농도로 150 μ M AcLEHD-AFC와 여러 농도의 저해제 존재하에 25℃에서 수행하였다. 저해제의 저해 상수인 K_i , K_{obs} 값들은 형광 분광기로 반응 속도를 시간에 따라 추적하여 초기 속도상수(initial rate constant)를 구한 후, K_i 는 Lineweaver Burk Plot에서 구하였고, K_{obs} 는 하기 수학적 식 1에 따라 구하였다.

> **【수학적 식 1】**
$$K_{obs} = -\ln\left(\frac{1 - A_t}{A_{oo}}\right)/t$$

> 상기 식에서

> A_t 는 t 시각에서의 절단율 %를 나타내고,

> A_{oo} 는 최대 절단율 %를 나타낸다.

> 형광 분광기로 몰리클러 디바이스(Molecular Device)사의 Spectra MAX GeminiXS 형광분광계(fluorescent Spectrometer)를 사용하였고, 여기(excitation) 파장 405nm, 방출(emission) 파장 505nm를 사용하였다.

> 저해제의 세포 내 약효평가는 Jurkat 세포(ATCC TIB-152)를 Fas 항체 (Upstate Biotech 05-201)로 고사(Apoptosis)시킨 후에 저해제 처리시 살아있는 Jurkat 세포량을 보고된 방법인 WST-1(참조: Francoeur A.M. and Assalian A. (1996) Biochemica

3,19-25)에 따라 색의 변화를 측정하여 실시하였다. 분광계로 물리컬러 디바이스 사의 Spectra MAX 340 분광계(Spectrometer)를 사용하였고 흡광(Absorbance) 파장은 440nm를 사용하였다.

【표 1】

화합물 번호	캐스파제-1 $K_{obs}/[I]$ ($M^{-1}min^{-1}$)	캐스파제-8 $K_{obs}/[I]$ ($M^{-1}min^{-1}$)	캐스파제-1 $K_{obs}/[I]$ ($M^{-1}min^{-1}$)	Jurkat 세포 IC_{50} (μM)
Icc	1.9 E5	3.3 E4		22.5
Idd	3.1 E5	1.9 E5		4.25
Iee		1.8 E5		32.6
Iff		5.0 E5		1.2
Igg	2.7 E6	1.5 E6	3.2 E5	0.17
Iii	1.1 E6	1.3 E7	2.0 E5	0.1
Ijj		1.9 E5		4.7
Ikk		1.2 E5		1.1
Ill		1.3 E5		39.2
Imm		1.6 E5		2.0
Inn		2.6 E5		6.5
Ioo		2.0 E4		50
Ipp	2.3 E6	1.7 E5		3.5
Iqq	3.3 E6	1.4 E5		37
Irr				No Activity
Iss				No Activity

> 실험에 2

> 마우스에서 LPS-유발성 급성간염의 치료효과

> 단계 1) 혈액샘플의 제조

> 암컷 Balb/c 마우스(6주령, Charles River Laboratory, Osaka, Japan)를 22℃ 및 55%의 상대습도하에 12시간씩 밤/낮을 바꿔주면서 사육하였다. 이때, 사료와 물은 마음껏 공급하였다. 발열물질(pyrogen)이 제거된 식염수에 LPS (lipopolysaccharide)와 D-갈락토스아민(D-galactosamine)을 각각 0.4mg/ml의 농도와 280mg/ml 농도로 용해시켜 1:1로 혼합한 용액을

5ml/kg의 양으로 주사하였다. 시험화합물이 용해되어 있는 비히클(PEG400 : ethanol : Tween80 = 15 : 7.5 : 2.5로 구성된 혼합물을 식염수로 1/5 희석) 또는 비히클 단독을 LPS와 D-갈락토스아민을 주사한 직후 실험동물에 복강내 주사하였다. 약물을 주사한 지 8시간 후 심장채혈을 통해 혈액 샘플을 얻었다.

단계 2: 혈장 아미노트랜스퍼라제 활성 에세이

단계 1에서 얻은 혈액샘플에 대해 혈장 ALT 활성을 제조자의 안내서에 따라 ALT assay kit(아산제약, Seoul, Korea)를 사용하여 측정하였다. 그 결과 LPS와 D-갈락토스아민의 투여가 혈장내 ALT 활성을 급격히 상승시키며, 시험물질은 용량-의존적인 방식으로 상기 상승된 효소활성을 억제하는 것으로 확인되었다. 이들 결과를 바탕으로 각 시험물질에 대하여 GraphPad사의 Prism 소프트웨어를 사용하여 ED₅₀ 수치를 산출하였으며 그 값은 0.01-10mg/kg 이었다.

> 실험예 3

> 공지 화합물과의 효과 비교

> 본 발명에 따른 화합물(Iii)와 기존 특허 PCT/KR00/01047 (WO 01/21600)에 공지된 LB84068MP (Compound 68)의 비교 실험 결과를 하기 표 2에 비교하여 나타내었다.

> 【표 2】

	LB84068MP	Iii
캐스파제-8에 대한 K _{obs} /[I]	1.02 E6 (M ⁻¹ min ⁻¹)	1.30 E7 (M ⁻¹ min ⁻¹)
IC ₅₀ (Jurkat 세포)	1.6 μM	0.1 μM 이하
ED ₅₀ (LPS + Gal)	0.99 mg/kg	0.01 mg/kg
용해도 (pH=7.44 포스페이트)	0.93 mg/ml 이하	7.8 g/ml

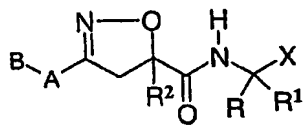
상기 표 2의 결과로부터 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 화합물 (Iii)는 캐스파제-8과 Jurkat 세포에 대한 저해효과가 LB84068MP 대비 10배 이상 증가하였고, LPS-유발성 급성간염 모델(마우스)에서의 치료 효과도 100배 정도 증가한 것을 확인할 수 있다. 또한, 물성면에서도 용해도가 향상되어 주사제로 용이하게 사용될 수 있다. 따라서 본 발명에 따른 화합물은 LB84068MP과 비교하여 활성과 물성 면에서 탁월하게 개선된 효과를 보이고 있다.

【특허청구범위】

【청구항 1】

하기 화학식 1의 화합물, 그의 염, 또는 이성체:

[화학식 1]



상기 식에서

I) R 은 H, 단순알킬체인(-SAC), 단순사이클로알킬체인(-SCAC), 아릴 그룹(-Ar), 또는 아릴로 치환된 단순알킬체인(-SAC-Ar)을 나타낸다.

II) R¹ 은 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar을 나타내거나, 모든 천연아미노산의 곁가지(side chain residue)를 나타낸다. R¹으로 인하여 인접 위치가 스테레오센터가 되는 경우 두 가지 경우의 입체 화합물이 모두 포함되며, 두 가지형의 화합물이 공존하는 경우(디아스테레오머릭 혼합물을 말함)도 포함된다. R¹이 카복실산 그룹을 포함하는 아미노산의 곁가지(side chain residue)인 경우에는 에스테르 형태로 보호기가 붙어있는 경우[-CO₂R³ (여기서 R³는 -SAC)], 술폰아미드로 치환된 경우[-CONHSO₂R⁴ (여기서 R⁴는 -SAC)], 및 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재하는 경우를 포함한다. R¹이 염기를 포함하는 아미노산의 곁가지(side chain residue)인 경우에는 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재할 수도 있다.

III) R²는 -SAC, -SCAC, -Ar, 또는 -SAC-Ar을 나타내거나, 모든 천연아미노산의 곁가지(side chain residue)를 나타낸다. R²로 인하여 인접 위치가 스테레오센터가 되는 경우 두 가지 경우의 입체 화합물이 모두 포함되며, 두 가지형의 화합물이 공존하는 경우(디아스테레오머

릭 혼합물을 말함)도 포함된다. R^2 가 카복실산 그룹을 포함하는 아미노산의 결가지(side chain residue)인 경우에는 에스테르 형태로 보호기가 붙어있는 경우 $[-CO_2R^5]$ (여기서 R^5 는 $-SAC$), 술폰아미드로 치환된 경우 $[-CONHSO_2R^6]$ (여기서 R^6 은 $-SAC$), 및 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재하는 경우를 포함한다. R^2 가 염기를 포함하는 아미노산의 결가지(side chain residue)인 경우에는 약제학적으로 허용되는 염(salt) 형태로 존재할 수도 있다.

R_2 는 또한 H, $-(CH_2)_nOR^7$ (여기서 R^7 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이고; $n = 1, 2$), 또는 $-(CH_2)_nOC(=O)R^8$ (여기서 R^8 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이고; $n = 1, 2$)일 수 있다.

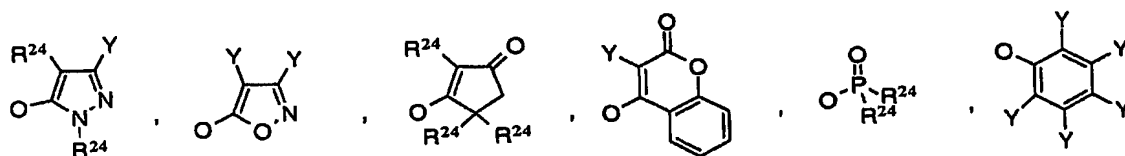
IV) A는 $-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$), $-O-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$), 또는 $-NR^9-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$) (여기서 R^9 는 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다)을 나타낸다.

V) B는 H, $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 을 나타낸다.

VI) R 및 R^1 은 이들이 부착된 탄소원자와 함께 연결되어 고리형 그룹을 형성할 수 있으며, 이 경우 $-R-R^1-$ 은 $-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_m-$, 또는 $-(CH_2)_n-NR^{10}-(CH_2)_m-$ [$n+m < 9$, R^{10} 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, $-SAC-Ar$, $-C(=O)-SAC$, $-C(=O)-SCAC$, $-C(=O)-Ar$, 또는 $-C(=O)-SAC-Ar$ 이다]을 나타낸다.

VII) X는 $-C(=O)CH_2OR^{11}$ [여기서 R^{11} 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다], $-C(=O)CH_2OC(=O)R^{12}$ [여기서 R^{12} 는 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다], $-CH=CH-CO_2R^{13}$ [여기서 R^{13} 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다], $-CH=CH-SO_2R^{14}$ [여기서 R^{14} 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다], 또는 $-COCH_2-W$ 를 나타내며, 여기에서 W는 $-N_2$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-NR^{15}R^{16}$ [여기서 R^{15} 및 R^{16} 은 각각 독립적으로 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이거나, 함께 결합하여 3 내

지 6원 포화 또는 불포화 사이클릭 그룹을 형성할 수 있다], $-SR^{17}$ [여기서 R^{17} 은 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다], 또는 하기 구조식을 나타낼 수 있다.



상기 식에서

Y 는 H, $-OH$, $-OR^{18}$ ($R^{18} = -SAC$, $-SCAC$), $-C(=O)R^{19}$ ($R^{19} = -H$, $-SAC$, $-SCAC$), $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-CN$, $-NC$, $-N_3$, $-CO_2H$, CF_3 , $-CO_2R^{20}$ ($R^{20} = -SAC$, $-SCAC$), $-C(=O)NHR^{21}$ ($R^{21} = -SAC$, $-SCAC$), 또는 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ (R^{22} 및 R^{23} 은 각각 독립적으로 $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이다)를 나타내고,

R^{24} 은 H 또는 $-SAC$ 를 나타낸다.

【청구항 2】

제1항에 있어서

I) R 은 H를 나타내고,

II) R^1 은 $-CH_2COOH$, $-CH_2COOR^3$ ($R^3 = SAC$), 또는 $-CH_2CONHSO_2R^4$ ($R^4 = SAC$)를 나타내며,

III) R^2 는 H, $-SAC$, $-Ar$, 또는 $-(CH_2)_nOR^7$ ($R^7 = -SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 이고, $n = 1$ 또는 2이다)을 나타내고,

IV) A 는 $-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$) 또는 $-O-(CH_2)_n-$ ($n = 0-4$)을 나타내며,

V) B 는 H, $-SAC$, $-SCAC$, $-Ar$, 또는 $-SAC-Ar$ 을 나타내고,

VII) X 는 $-\text{COCH}_2\text{N}_2$, $-\text{COCH}_2\text{F}$, $-\text{COCH}_2\text{Cl}$, $-\text{COCH}_2\text{Br}$, $-\text{COCH}_2\text{I}$, $-\text{COCH}_2\text{OAr}$, $-\text{COCH}_2\text{OCOAr}$ 또는 $-\text{COCH}_2\text{SR}^{17}$ [여기서 R^{17} 은 $-\text{SAC}$, $-\text{SCAC}$, $-\text{Ar}$ 또는 $-\text{SAC}-\text{Ar}$ 이다]을 나타내는 화합물, 그의 염, 또는 이성체.

【청구항 3】

제1항에 있어서

- (1) (3 S)-5-[(2,6-디클로로벤조일)옥시]-3-([5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소펜타노산(Iaa);
- (2) (3S)-3-([5-메틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-페녹시펜타노산(Ibb);
- (3) (3 S)-3-([5-에틸-3-페닐-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Icc);
- (4) (3S)-3-([5-에틸-3-(1-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Idd);
- (5) (3 S)-3-([5-에틸-3-(2-나프틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Iee);
- (6) (3S)-3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Iff);
- (7) 3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Igg);

- (8) 에틸 3-([5-에틸-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노에이트(Ihh);
- (9) 5-플루오로-3-([5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소펜타노산(Iii);
- (10) 3-([5-에틸-3-(4-퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Ijj);
- (11) 3-([3-(벤조티오펜-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Ikk);
- (12) (3S)-3-([3-(1,3-디메틸-1H-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Ill);
- (13) 3-([3-(1,3-디메틸-1H-인돌-2-일)-5-에틸-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-5-플루오로-4-옥소펜타노산(Imm);
- (14) (3 S)-3-([5-에틸-3-(1-나프틸메틸)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Inn);
- (15) (3S)-5-[(2,6-디클로로벤조일)옥시]-3-([5-에틸-3-[2-(1-나프틸)에틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노]-4-옥소펜타노산(Ioo);
- (16) (3 S)-3-([5-에틸-3-[(1-나프틸옥시)메틸]-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐)아미노]-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Ipp);

(17) (3S)-3-([(3-([(4-클로로-1-나프틸)옥시]메틸)-5-에틸-4,5-디하이드로 -5-이소옥사졸릴]카보닐]아미노)-4-옥소-5-(2,3,5,6-테트라플루오로페녹시)펜타노산(Iqq);

(18) (3 S,4E)-6-에톡시-3-([(5R)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-6-옥소-4-헥세노산(Irr); 및

(19) (3S,4E)-3-([(5R)-5-이소프로필-3-(1-이소퀴놀리닐)-4,5-디하이드로-5-이소옥사졸릴]카보닐}아미노)-5-(메틸술포닐)-4-펜테노산(Iss) 중에서 선택된 화합물, 그의 염, 또는 이성체.

【청구항 4】

약제학적으로 허용되는 담체와 함께 제1항에 정의된 화합물, 그의 염 또는 이성체를 함유함을 특징으로 하는 캐스파제(caspase) 저해제를 함유함을 특징으로 하는 소염 및 세포고사 방지용 치료제 조성물.

【청구항 5】

제4항에 있어서, 치매, 뇌졸중, AIDS로 인한 뇌손상, 당뇨, 위궤양, 간염바이러스에 의한 뇌손상, 간염바이러스에 의한 간질환, 급성 간염, 인간 돌발성 간부전증, 패혈증, 장기이식 거부반응, 류마티스성 관절염, 또는 허혈성 심장질환에 의한 심장세포괴사에 대한 치료제 조성물.

【청구항 6】

제4항에 있어서, 급성 간염에 대한 치료제 조성물.

【청구항 7】

제4항에 있어서, 경구 투여형, 주사제형, 또는 패취형으로 제형화된 조성물.